

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1927

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Contribution à l'étude
DES
Métastases ovariennes
DES
Épithéliomas digestifs

PAR

PAULETTE GAUTHIER-VILLARS

Née à Paris, le 13 juin 1894,

Ancienne Externe des Hôpitaux,

Aide-préparateur d'Anatomie pathologique à la Faculté de Médecine.

Président de Thèse : M. LECÈNE, PROFESSEUR

PARIS

GAUTHIER-VILLARS ET C^{ie}, ÉDITEURS

55, Quai des Grands-Augustins, 55

1927

377

Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1927

THÈSE

N°

DOCTORAT EN MÉDECINE

Contribution à l'étude
DES
Métastases ovariennes
DES
Épithéliomas digestifs

PAR

PAULETTE GAUTHIER-VILLARS

Née à Paris, le 13 juin 1894,

Ancienne Externe des Hôpitaux,

Aide-préparateur d'Anatomie pathologique à la Faculté de Médecine.

Président de Thèse : M. LECÈNE, PROFESSEUR

PARIS

GAUTHIER-VILLARS ET C^{ie}, ÉDITEURS

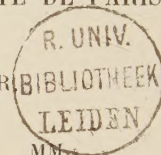
55, Quai des Grands-Augustins, 55

—
1927

FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS.

Doyen..... M. ROGER

I. — Professeurs.



Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale.....	CUNÉO
Physiologie	ROGER
Physique médicale	STROHL
Chimie organique et Chimie générale.....	DESGREZ
Bactériologie	LEMIERRE
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales.....	MARCEL LABBÉ
Pathologie médicale	SICARD
Pathologie chirurgicale	LECÈNE
Anatomie pathologique.....	ROUSSY
Histologie.....	PRENANT
Pharmacologie et Matière médicale.....	TIFFENEAU
Thérapeutique.....	CARNOT
Hygiène.....	LÉON BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	MÉNÉTRIER
Pathologie expérimentale et comparée.....	RATHERY
	N...
Clinique médicale	BEZANÇON
	ACHARD
	WIDAL
Hygiène et Clinique de la première enfance.....	MARFAN
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT
Clinique des mal. mentales et des mal. de l'encéphale ...	H. CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN
Clinique des maladies infectieuses.....	TEISSIER
	DELBET
Clinique chirurgicale.....	HARTMANN
	LEJARS
	GOSSET
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN
Clinique urologique.....	LEGUEU
	COUVELAIRE
Clinique d'accouchements	BRINDEAU
	JEANNIN
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie.....	OMBRÉDANNE
Clinique thérapeutique médicale.....	VAQUEZ
Clinique oto-rhino laryngologique.....	SEBILEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL
Clinique propédeutique	SERGENT
Professeur sans chaire.....	ROUVIÈRE
Professeur sans chaire.....	BRANCA

II. — Agrégés en exercice.

MM.		MM.	
ABRAMI	Pathologie médicale.	HOVELACQUE...	Anatomie.
AUBERTIN	Pathologie médicale.	HUTINEL	Pathologie médicale.
BASSET	Pathologie chirurgicale.	JOYEUX	Parasitologie.
BAUDOUIN	Pathologie médicale.	LABBE (Henri)...	Chimie biologique.
BINET	Physiologie.	LARDENNOIS...	Pathologie chirurgicale.
BLANCHETIERE.	Chimie biologique.	LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
BROCC	Pathologie chirurgicale.	LÉVY-SOLAL	Obstétrique.
BRULÉ	Pathologie médicale.	LHERMITTE	Pathologie mentale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.	LIAN	Pathologie médicale.
CHABROL	Pathologie médicale.	MATHIEU	Pathologie chirurgicale.
CHAMPY	Histologie.	METZGER	Obstétrique.
GHIRAY	Pathologie médicale.	MONDOR	Pathologie chirurgicale.
CLERC	Pathologie médicale.	MOURE	Pathologie chirurgicale.
DEBRÉ	Hygiène.	MULON	Histologie.
I. DE JONG	Anatomie pathologique.	PHILIBERT	Bactériologie.
DOGNON	Physique.	QUENU	Pathologie chirurgicale.
DONZELOT	Pathologie médicale.	RICHET Fils	Physiologie.
DUVOIR	Médecine légale.	SÉZARY	Dermatologie et syphilo-graphie.
ÉCALLE	Obstétrique.	VALLERY-RADOT	
FISSINGER	Pathologie médicale.	(Pasteur)....	Pathologie médicale.
GARNIER	Pathologie expérimentale.	VAUDESCAL	Obstétrique.
GATELLIER	Pathologie chirurgicale.	VELTER	Ophthalmologie.
HARVIER	Pathologie médicale.	VERNE	Histologie.
HEITZ-BOYER	Urologie		

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens.

MM.		MM.	
GOUGEROT	Pathologie médicale.	RETTERER	Histologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.	TANON	Pathologie médicale.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique à titre permanent.

MM.		MM.	
ALGLAVE	Clinique chirurgicale.	LÉRI	Clinique médicale.
AUVRAY	Clinique chirurgicale.	LOEPER	Clinique médicale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.	MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE ..	Clinique médicale.	PROUST	Clinique chirurgicale.
LE LORIER	Clinique obstétricale.	SCHWARIZ	Clinique chirurgicale.
LEREBoullet	Clinique médicale infantile.	VILLARET	Clinique médicale.

V. — Chargés de cours.

MM. MAUCLAIRE, agrégé.....	{ Chargé du cours de Chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage

1919-1920. — M. le Professeur BROCA (*in memoriam*)

M. le Docteur PARMENTIER

Externat

1921-1922. — M. le Professeur LECÈNE

M. le Professeur agrégé MONDOR

1922-1923. — M. le Docteur BRÉCHOT (1^{er} semestre)

M. le Professeur JEANSELME (2^e semestre)

1923-1924. — M. le Docteur LÉSNE

1924-1925. — M. le Professeur BEZANÇON

M. le Professeur agrégé I. DE JONG

1925-1926. — M. le Professeur agrégé A. JOUSSET

A MES MAITRES

DU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE LA FACULTÉ

M. le Professeur ROUSSY

M. le Docteur LEROUX

A MM. les Docteurs M.-P. WEILL, TROISIER, HUTINEL, DE GENNES,
Médecins des Hôpitaux,

FEY, D'ALLAINES, Chirurgiens des Hôpitaux.

A MM. les Docteurs PELTIER, MARQUÉZY, MICHEL

Au Docteur Marthe LAMY

A LA MÉMOIRE DE MES PARENTS

AUX MIENS

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur LECÈNE

*au Maître qui m'a fait l'honneur
d'accepter la présidence de cette
Thèse en témoignage de ma pro-
fonde reconnaissance pour l'aide
et les conseils qu'il m'a prodigués
depuis de nombreuses années.*

A Monsieur le Professeur G. ROUSSY

*qui a bien voulu m'accueillir parmi
ses élèves au Laboratoire d'Ana-
tomie pathologique de la Faculté
et dont les conseils bienveillants
ont été mon guide.*

A Monsieur le Professeur agrégé Henri MONDOR

*qui a bien voulu m'inspirer ce
travail, et qui, dès le début de
mes études, a été pour moi un
Maître.*

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
MÉTASTASES OVARIENNES
DES
ÉPITHÉLIOMAS DIGESTIFS

INTRODUCTION.

La notion de l'association d'une tumeur maligne bilatérale des ovaires à un épithélioma digestif n'est pas d'acquisition récente puisque, dès, 1864, Cruveilhier en décrit un cas dans son *Traité d'Anatomie pathologique*.

Depuis lors, on a beaucoup écrit sur ce sujet. La fréquence relative, les caractères cliniques, la nature métastatique de ces tumeurs ovariennes sont connus, et il est bien établi que les tumeurs ovariennes décrites par Krükenberg en 1895 et considérées par cet auteur comme autochtones, sont en fait des lésions secondaires.

Cependant, en France tout au moins, malgré l'importance de travaux comme la Thèse de M. Metzger en 1911, comme celle de M. Bardy en 1913, malgré toutes les observations publiées, il n'est guère, parmi les *Traités de Pathologie*, que la *Gynécologie* de MM. Forgue et Massabuau et le *Traité de Thérapeutique chirurgicale* de MM. Lecène et Leriche, où ce sujet se trouve traité en plus de quelques lignes; quant au nombre des cas recueillis, il serait certainement plus grand si la recherche systématique de celle des deux localisations demeurée latente était couramment pratiquée.

Nous n'avons pas le dessein, dans ce travail, d'insister sur l'histoire clinique bien connue de l'affection, ni la possibilité d'apporter rien de neuf concernant la pathogénie et le traitement. Notre Maître, M. Mondor, qui, au cours de nos années d'hôpital, nous apprit l'intérêt clinique de cette question, a bien voulu nous confier l'observation d'une de ses malades et nous inciter à approfondir les caractères histologiques de semblables lésions. D'autres observations se sont ajoutées à celle-ci : l'une nous a été donnée par notre Maître M. le Professeur Lecène, dont les travaux antérieurs et les conseils ont été notre guide ; les autres avaient été recueillies au Laboratoire d'Anatomie pathologique de la Faculté où notre Maître M. le Professeur Roussy a bien voulu les mettre à notre disposition et où M. le Dr Leroux nous a constamment aidée dans leur étude.

Si l'on essaye, comme nous nous y efforcerons, de reconstituer l'histoire de la question, il semble que depuis le travail de Schlagenhauser (1902), paru 7 ans après celui de Krükenberg, la notion suivante se soit peu à peu dégagée des nombreux écrits parus surtout en Allemagne : une tumeur ovarienne, même cliniquement secondaire, n'a droit à ce titre que si elle est une « tumeur du type dit de Krükenberg » ; Tumeur ovarienne métastatique à un épithélioma digestif et Tumeur de Krükenberg deviennent ainsi, à tort, termes synonymes.

Ce que nous soulignerons d'abord, c'est qu'on n'a peut-être pas assez insisté sur la variabilité des aspects histologiques des tumeurs secondaires de l'ovaire, variabilité que nous ne songerons pas à interpréter, mais qui est frappante du simple point de vue morphologique. Krükenberg a décrit un seul de ces aspects, sans du reste lui donner son véritable sens ; il en existe d'autres, signalés au passage dans de nombreuses observations et qui paraissent être fréquemment rencontrés. De plus, l'aspect décrit par Krükenberg peut lui-même s'associer à d'autres, et nous voudrions montrer qu'il ne constitue pas du tout l'entité anatomo-pathologique bien définie que tant d'auteurs ont adoptée.

Nous apportons ici dix observations ; quatre d'entre elles ont été publiées par leurs auteurs au cours de la préparation de cette Thèse, mais pour chacune nous avons pu étudier directement les pièces anatomiques dont nous donnons les descriptions. Nous ver-

rons qu'elles appartiennent à deux types bien nettement tranchés, qui peuvent se rencontrer isolément ou réunis dans deux points voisins d'une même tumeur. L'un répond à la description de Krükenberg; entre les deux types, nous n'avons pas trouvé d'images de transition qui permettent d'interpréter leur mode de formation.

HISTORIQUE.

Dans un historique très rapide des étapes parcourues dans l'étude des cancers secondaires de l'ovaire, nous ne retiendrons que les travaux essentiels, nous réservant, au long des chapitres, de citer de plus nombreuses contributions.

Trois Mémoires sont de premier plan :

I. Le Mémoire de Friedrich Krükenberg (1895), qui décrit une tumeur ovarienne, considérée par l'auteur comme un sarcome primitif.

II. Les travaux de Krause et Polano (1901) qui, pour la première fois, posent l'hypothèse de la nature secondaire de ces tumeurs et les rattachent aux épithéliomas.

III. L'article de Schlagenhauser (1902), premier travail d'ensemble, puisqu'il réunit 79 observations et pose des conclusions cliniques définitives.

Enfin, M. Metzger (1911) et M. Bardy (1913) ont fait le rassemblement de la plupart des observations publiées jusqu'à la date de leurs thèses.

I. C'est en 1895 que Friedrich Krükenberg apporte cinq observations de tumeurs doubles des ovaires qu'il propose de distinguer absolument, et des tumeurs kystiques, et des sarcomes qui constituaient la majeure partie des tumeurs ovariennes décrites à cette date. Il en propose les caractères suivants : ce sont de grosses masses solides, conservant la forme de l'ovaire, dépassant facilement le poids d'un kilo, masses de surface blanchâtre, lisse, avec quelques petits kystes.

Ces tumeurs, qui apparaissent à tout âge (la plus jeune de ces malades avait 25 ans, la plus âgée 54 ans), ont une caractéristique

histologique essentielle : l'inclusion entre les minces fibrilles conjonctives de grosses cellules vacuolaires, d'autant plus volumineuses que le stroma est moins dense. Le corps cellulaire, fortement distendu, en est homogène, clair et transparent ; le noyau, le plus souvent refoulé sur le côté de la cellule, est situé par rapport au protoplasme comme le chaton d'une bague.

Krükenberg ne s'arrête pas à l'histoire clinique de ces malades ; il ne retient pas, par exemple, que l'une d'elles avait longtemps souffert de l'estomac, qu'une autre avait un cancer gastrique vérifié à l'autopsie, tandis que toute donnée clinique manque sur les trois autres malades dont seules les pièces opératoires lui parvinrent.

Il se limite à l'histologie et cherche dans les autres organes l'interprétation de ces cellules : la trompe dans trois cas, les ganglions, les nodules péritonéaux en contiennent également ; toutes les localisations sont riches en substance analogue au mucus, et il conclut : « Les constatations histologiques faites au niveau des autres organes ont un caractère si nettement épithélial qu'il semblerait juste de parler de carcinome fibreux de l'ovaire ; mais l'examen de la tumeur primitive ovarienne ne conduit nulle part à la découverte d'éléments épithéliaux ayant pu servir de point de départ au développement de cette tumeur. En effet, ces éléments épithéliaux de l'ovaire, lorsqu'ils se trouvent sur nos coupes, sont dépourvus de toute anomalie. Du reste, malgré leur aspect franchement épithélial, ces cellules semblent bien appartenir au stroma même dans lequel elles sont enchâssées, c'est pourquoi j'appellerai ces tumeurs « Fibro-sarcoma-Muco-cellulare (carcinomatodes) ».

Nous voyons donc que la nature secondaire de ces tumeurs n'est pas discutée dans ce travail.

En terminant, Krükenberg cherche dans la littérature les observations analogues à cette description. Nous les retrouverons plus loin ; leurs auteurs n'essayent pas d'interpréter la coexistence même de deux localisations cancéreuses. Seul, Cruveilhier, frappé par le volume de la tumeur ovarienne, se demande si les « ovaires ne seraient pas le point de départ de cette dégénération gastrique ».

Il faut signaler ici même un article de Richard Krükenberg, paru en 1899, et qui, souvent confondu, semble-t-il, avec le Mémoire précédent, a trop longtemps retenu l'attention sur les

tumeurs décrites comme « périthéliomes ovariens »; Richard Krükenberg rattache ces tumeurs aux endothéliomes et en fait des tumeurs primitives; souvent dans l'Index bibliographique des travaux ultérieurs, nous trouvons cet article mentionné à défaut de celui de Friedrich Krükenberg.

II. En 1901, Krause insiste pour la première fois sur la nature secondaire constante des tumeurs ovariennes décrites par Krükenberg. Peu de temps avant, cependant, MM. Souligoux et Deschamps avaient formulé la même idée à l'occasion d'une observation qu'ils publiaient à la Société d'Anatomie :

« Il semble, disent-ils, qu'il faille admettre que la tumeur gastrique, primitive, s'est généralisée secondairement au péritoine, puis à l'ovaire. » Mais malheureusement ils n'insistent pas et leur observation passe inaperçue, nous ne la trouvons mentionnée dans aucun des travaux allemands.

Krause, à l'aide de cinq observations personnelles, arrive aux conclusions suivantes :

a. Les tumeurs ovariennes bilatérales sont dans la majorité des cas des carcinomes; elles sont souvent secondaires à des carcinomes digestifs.

b. Ces métastases se font probablement par la surface de l'ovaire, car on peut suivre la progression de l'envahissement de la corticale vers la profondeur. Grâce sans doute à la constitution histologique même de l'ovaire, seule la localisation sur cet organe entraîne le développement de véritables tumeurs, alors que les autres métastases demeurent limitées.

De plus, Krause apporte pour la première fois des recherches expérimentales reprises ensuite par Polano : il injecte dans le péritoine de cobayes adultes une dilution d'encre de Chine et retrouve ensuite des particules de cette substance dans les coupes histologiques de l'ovaire. Elles ont pénétré par la surface de cet organe et demeurent dans les cellules mêmes de la corticale.

La possibilité de l'implantation sur l'ovaire de substances placées dans la cavité péritonéale est ainsi prouvée.

III. Avec Schlagenhauser en 1902, le problème clinique se

trouve clairement posé. Il nous apprend le point de départ, le développement, la fréquence de l'affection. Il réunit 79 observations d'épithéliomas digestifs associés à des tumeurs ovariennes et, quoiqu'il s'étonne de ne retrouver parmi elles que quatre descriptions histologiques conformes à celle de Krükenberg, il insiste sur les points suivants :

1° Les tumeurs solides et doubles des ovaires sont beaucoup plus souvent des carcinomes que des sarcomes, et ce sont des carcinomes métastatiques.

2° La tumeur primitive est le plus souvent digestive.

3° Une double tumeur solide des ovaires impose un examen clinique attentif du tube digestif, surtout s'il existe de l'ascite.

Il faut ensuite attendre l'année 1910 pour trouver de nouveaux travaux importants sur les cancers secondaires de l'ovaire. Entre temps, ne parurent que des observations isolées, accompagnées de remarques surtout histologiques, que nous citerons plus loin. C'est d'abord la *Revue Générale* de M. Lenormant, premier travail d'ensemble paru en France, malheureusement succinct, mais où l'on retrouve tout ce que le clinicien doit connaître pour aboutir au diagnostic. Puis, c'est en 1911 la Thèse de M. Metzger. Elle apporte une grosse contribution statistique à la question, puisque l'auteur recueille dans la littérature 283 cas de cancers ovariens accompagnés 219 fois d'un cancer digestif. La Thèse de M. Bardy, en 1913, apporte elle aussi des conclusions cliniques et thérapeutiques, avec une étude bibliographique très générale.

A partir de ces deux thèses, les auteurs des observations publiées semblent accepter définitivement le caractère secondaire des lésions ovariennes ; la discussion porte seulement sur la pathogénie : faut-il admettre la voie transpéritonéale directe de Krause et Polano, la voie lymphatique rétrograde de Pfannenstiel ou la voie sanguine ?

Pour finir et bien marquer quelles sont actuellement les données classiques sur ce sujet, nous emprunterons à MM. Forgue et Mas-sabau ce qu'ils en disent dans leur *Traité de Gynécologie* :

« L'ovaire peut être le siège de métastases provenant d'un autre cancer viscéral. Les cancers qui se généralisent le plus volontiers à l'ovaire sont ceux de l'utérus et du tube digestif.

» Le cancer primitif est le plus souvent un cancer de l'estomac (dans 75 à 80 pour 100 des cas), quelquefois un cancer de l'intestin, principalement du colon (dans 16 pour 100 des cas environ); à titre d'exception un cancer des voies biliaires ou du pancréas. Les tumeurs ovariennes sont bilatérales. Leur volume n'est pas très considérable et elles s'accompagnent souvent d'ascite. Leur consistance est ferme, mais à la coupe on peut voir, à côté de parties plus dures, des zones ramollies pouvant former des kystes. La nature métastatique n'est pas fondée sur l'histologie, mais bien sur les constatations cliniques et de grosse anatomie. Souvent, en effet, il s'agit d'une femme antérieurement opérée d'un cancer pylorique ou intestinal et qui revient avec des troubles génitaux. Souvent aussi ce sont les symptômes génitaux qui attirent d'emblée l'attention : douleurs, troubles de la menstruation, augmentation du volume du ventre dû à l'ascite; dans ces conditions le cancer digestif peut être tout à fait latent; d'autres fois il manifeste sa présence par des vomissements, des hématomèses, du méléna. Toujours l'état général est rapidement atteint; l'amaigrissement, les œdèmes des membres inférieurs, l'aspect cachectique de la malade ne laissent aucun doute sur le diagnostic de cancer.

» La connaissance de ces faits implique une règle de diagnostic absolue : dans tous les cas de cancer bilatéral des ovaires, il faut penser à la possibilité de la coexistence d'un cancer digestif et le rechercher.

» L'opération doit être tentée à condition qu'il n'y ait pas de métastases sur d'autres organes ou d'envahissement du péritoine. Elle est en général facile, les tumeurs étant peu volumineuses et mobiles. Les résultats sont médiocres; il n'existe que quelques cas de survie appréciable. »

ÉTUDE CLINIQUE.

ÉTIOLOGIE.

La fréquence des cancers secondaires de l'ovaire est assez grande pour imposer, d'une part, leur recherche systématique au cours de l'évolution d'une néoplasie quelconque chez la femme, et de l'autre, l'examen du tube digestif chez toute femme présentant une tumeur ovarienne bilatérale. Nous citerons à l'appui de ces faits plusieurs statistiques éloquentes :

Rau (1922) relève les chiffres suivants :

Pour 86 c. gastriques	il trouve	9	localisations	ovariennes.
Pour 8 c. du colon	»	1	localisation	ovarienne.
Pour 30 c. des voies biliaires	»	3	localisations	ovariennes.
Pour 36 c. du sein	»	9	»	»

Engelhorn (1907) indique des chiffres encore plus élevés : Pour 80 cancers gastriques chez la femme, 13 cancers secondaires de l'ovaire, soit : 16,2 pour 100.

A l'inverse C. Lockyert (1904) étudie 79 tumeurs ovariennes bilatérales. Il ne peut admettre leur nature primitive que dans 6 cas et, pour les autres, il observe 61 cancers gastriques, 10 cancers de l'intestin, 1 cancer de la vésicule biliaire, soit 77 pour 100 de tumeurs secondaires. M. Metzger avec 219 tumeurs secondaires sur 283 cancers de l'ovaire arrive sensiblement au même pourcentage. Fromme, sur 19 tumeurs doubles des ovaires, trouve 4 cancers gastriques.

Les tumeurs bilatérales de l'ovaire sont donc dans la règle secondaires. Méconnaître cette notion de fréquence, ne pas chercher la

lésion primitive, entraîne des conséquences graves puisqu'une opération partielle ne permet aucun espoir de voir la malade survivre.

L'âge d'apparition est extrêmement variable. Nous trouvons un cas à 14 ans (Chapman), un cas à 70 ans (Tilp), mais ces extrêmes sont exceptionnels.

Aux 355 observations que nous avons retrouvées dans la littérature et qui ne comportent pas seulement les statistiques antérieures, nous avons aussi ajouté nos 10 observations personnelles; l'âge d'apparition était le suivant :

Moins de 20 ans.....	6 malades
De 20 à 30 ans.....	49 »
De 30 à 40 ans.....	71 »
De 40 à 50 ans.....	86 »
De 50 à 60 ans.....	45 »
Plus de 60 ans, seulement.....	20 »

Dans 88 cas, l'âge n'est pas mentionné.

La fréquence maxima se rencontre donc bien de 40 à 50 ans comme pour la plupart des évolutions néoplasiques, mais le chiffre élevé de 56 malades âgées de moins de 30 ans (17 pour 100) est digne de remarque : A. Mathieu, en effet, sur 575 cancers gastriques ne trouve que 10 sujets âgés de moins de 30 ans, soit environ 5 pour 100; Jacob Wolff sur 1183 autopsies de cancéreux ne trouve que 103 sujets de moins de 40 ans, soit 8 pour 100. Il s'agit donc plus souvent de femmes jeunes que pour d'autres cancers.

Faut-il croire à l'existence de causes prédisposantes ? Schaw (1925) ne croit pas à une prédisposition anatomique, au moins en ce qui concerne la vascularisation lymphatique : elle rendrait possible l'apparition de lésions identiques sur le testicule. Pour Stone (1916), la situation déclive des ovaires favoriserait la fixation à leur surface de cellules néoplasiques contenues dans le péritoine; mais il s'agirait surtout d'une prédisposition physiologique; les poussées congestives et les solutions de continuité répétées dues à l'ovulation créeraient pour l'ovaire un état de moindre résistance, d'où la fréquence surtout marquée de l'affection pendant la période d'activité fonctionnelle de cet organe.

Les femmes atteintes de cancers secondaires des ovaires sont souvent des multipares; 70 observations mentionnent ce fait, et les auteurs allemands y insistent. L'association à la grossesse même n'est pas rare, nous en avons relevé 20 cas, soit que l'accroissement des tumeurs coïncide avec la gravidité même, entraînant un développement considérable de l'abdomen qui ne disparaît pas après l'accouchement (Max Turolt), soit qu'au cours de la grossesse, l'abondance des vomissements, l'apparition du melaena aient décelé la lésion digestive à laquelle succède après l'accouchement une localisation métastatique d'évolution très rapide (Foulkrod).

On a beaucoup discuté sur la date du début de l'évolution tumorale par rapport à la grossesse. La conception est-elle possible au cours du cancer des ovaires? ou celui-ci, préexistant, est-il hâté dans son développement par la grossesse même? En général, les statistiques indiquent que la fécondité est très diminuée par les tumeurs ovariennes même bénignes (Döderlein, Scanzoni, Boinet). Pourtant Max Turolt admet que la lésion gastrique, longtemps latente, et la localisation ovarienne, étaient anciennes déjà; il se base sur l'extension et le volume de ces tumeurs. Quoi qu'il en soit la grossesse joue surtout ici un rôle dans l'aggravation du pronostic; d'une part elle arrive rarement à terme : nous ne relevons que trois cas avec accouchement à terme d'un enfant vivant; de l'autre le pronostic maternel est absolument fatal et de manière très rapide : Schmid (1924) relève 44 cas de cancers gastriques associés à la grossesse; 14 malades étaient atteintes de localisations ovariennes avec une mortalité de 100 pour 100 dans l'année.

Le traumatisme a été indiqué comme cause favorisante; la malade de Reel présenta les premiers phénomènes douloureux après un effort musculaire violent, de même la malade de M. Oberling dont nous apportons l'observation. Mais il paraît évident que le traumatisme, susceptible d'entraîner des phénomènes de torsion ou des hémorragies au niveau de la tumeur, ne fait que révéler la présence de lésions déjà constituées.

SYMPTOMES.

Les symptômes qui provoquent le premier examen de la malade sont : d'ordre digestif, d'ordre génital, ou ce sont des symptômes généraux.

Dans plus de la moitié des observations il n'est pas question des signes cliniques, le diagnostic ayant été posé à l'occasion d'une autopsie, ou par l'histologiste chargé d'examiner une pièce chirurgicale.

I. — Troubles digestifs.

Nous relevons 46 observations où les troubles gastriques apparurent en premier. Ils sont même parfois déjà anciens quand la tumeur ovarienne apparaît puisque la malade de Max Dengg avait subi une résection gastrique 3 ans plus tôt, qu'une des malades d'Amann avait été opérée une première fois pour sténose pylorique; de même la malade de notre observation X. Mais le plus souvent il s'agit de signes digestifs révélés seulement par l'interrogatoire et qui sont les suivants : anorexie croissante avec dégoût pour la viande, vomissements alimentaires parfois striés de sang noirâtre. Plusieurs fois nous trouvons des antécédents ulcéreux dans le passé éloigné des malades, l'apparition d'une tumeur ovarienne étant en quelque sorte le signal de la dégénérescence néoplasique de l'Ulcus. Dans celle de nos observations provenant du service de M. Lecène, c'est le radiographe qui, après avoir constaté une lésion gastrique à l'écran, palpe l'abdomen et découvre la tumeur annexielle.

II. — Troubles génitaux.

Mais il semble que les cas inverses accompagnés de latence au moins relative de la tumeur digestive présentent un intérêt diagnostique plus grand.

Il s'agit de femmes ayant constaté que leur abdomen grossit, ne présentant habituellement pas de phénomènes douloureux. Plusieurs se croyaient enceintes car à ce signe s'ajoutaient l'ame-

norrhée et des vomissements transitoires. Une des malades de Schmid ne se fait examiner qu'au neuvième mois, son médecin croit à une présentation vicieuse et l'envoie à la Maternité où l'on découvre deux grosses tumeurs ovariennes et une ascite abondante. Les métrorragies sont signalées de manière exceptionnelle et semblent rares; nous ne les trouvons mentionnées que 10 fois; dans notre observation II où ce signe existait, il dépendait probablement, non pas de la lésion ovarienne, mais d'un polype concomitant.

A ces signes s'ajoutent des douleurs pelviennes avec irradiations crurales et sensation de pesanteur, mais ces cas sont rares; dans la règle ce sont les signes de tumeur qui dominent alors que les signes fonctionnels proprement dits sont tout à fait au second plan.

III. — Troubles généraux.

La plupart des malades se disent amaigries, fatiguées, elles sont pâles et souvent déjà cachectiques; mais ceci n'aide guère au diagnostic précis puisque l'une des deux localisations, nettement au premier plan, pourrait suffire à l'expliquer.

Nous insisterons peu sur les *signes physiques*. Le cancer digestif n'en donne parfois aucun au moins à la période de début où l'on aimerait les rencontrer. La lésion ovarienne au contraire donne des signes d'interprétation en général facile. Il s'agit de deux tumeurs abdominales arrondies, bien mobilisables, de consistance ferme. Leur taille est variable et souvent l'une est très volumineuse (tête d'adulte) alors que l'autre, plus difficile à déceler, est encore peu développée (taille du poing).

Le toucher bimanuel permet de préciser le siège de ces tumeurs qui tiennent à l'utérus et sont séparées de lui par un sillon. L'une d'elles, la plus volumineuse, est généralement en situation haute, l'autre est prolabée dans le Douglas, si bien que l'utérus est projeté en avant.

L'ascite n'est pas un signe qu'il faille attendre; si, à l'intervention elle est presque constante, son abondance est parfois très réduite et elle échappe alors à l'examen physique. C'est une ascite libre.

Le toucher rectal doit toujours être pratiqué chez les femmes

atteintes de cancer gastrique; il révélera les métastases du péritoine du Douglas, souvent précoces et parfaitement latentes. Palmer (1910) sur environ 200 femmes atteintes de cancer gastrique trouve ainsi 28 métastases du Douglas; Rosenstirn ajoute que cette localisation est souvent un premier stade de la métastase ovarienne.

Un autre signe a été proposé par Frankl : la coexistence de deux tumeurs ovariennes solides, avec une dureté ligueuse particulière du col, implique le diagnostic de malignité. Il s'agit d'une consistance cartonnée, très nette, due à l'envahissement cancéreux des lymphatiques utérins. 7 fois sur 17 observations qu'il publie Frankl trouve ce signe mais nous ne le voyons repris nulle part, et chez trois de nos malades où il fut cherché il n'existait pas.

Les formes cliniques de l'affection sont très peu nombreuses. Nous avons vu les formes digestives, les formes génitales, les formes associées à la grossesse. Il existe encore des formes avec tumeur ovarienne unilatérale. Elles sont très rares, nous n'en relevons que 8 cas, mais intéressantes car elles apprennent qu'il faut penser au cancer secondaire de l'ovaire même dans ces cas.

ÉVOLUTION.

Elle est de durée variable mais se fait toujours vers la mort. Si la lésion primitive a été opérée antérieurement; la localisation ovarienne marque la période de généralisation cancéreuse et précède de peu la fin. Si la localisation génitale est cliniquement primitive en apparence, l'intervention est rapidement suivie d'une phase de troubles digestifs qui entraînent la mort. Quelques cas de survie assez longue ont pourtant été publiés : Hofmeier en 1905 ne relève qu'un cas de Pfannenstiël avec survie après 4 ans et demi, un cas de Fritsch après 6 ans; il faut y joindre un cas de Tauffer, cité par MM. Forgue et Massabau, demeuré guéri après 12 ans.

Nous n'avons pas pu déterminer si les malades opérées à peu d'intervalle ou même simultanément de leurs tumeurs survivaient davantage. Dans des observations anciennes beaucoup d'entre

elles meurent pendant les jours qui suivent l'intervention; beaucoup quittent l'hôpital guéries apparemment et sont perdues de vue.

Il semble que les cas de survie appréciable soient plutôt ceux où la localisation ovarienne elle-même est tardive. Ainsi, la malade de Kørte ne présente de signes ovariens que 3 ans après la gastrectomie; de même la malade de Kauffmann. Celle de Foulkrod, opérée pour cancer du pylore, se porte bien pendant 2 ans, supporte normalement une grossesse, mais, aussitôt après, maigrit, présente de l'ascite et meurt rapidement d'un cancer ovarien bilatéral.

Les erreurs de diagnostic sont surtout commises par méconnaissance de la fréquence de l'affection car le diagnostic est d'ordinaire facile si l'on s'attache à un interrogatoire attentif et à un examen physique complet.

Dans les observations recueillies, on constate que, là où l'auteur s'est attaché à un examen clinique approfondi, ou a une autopsie systématique, le diagnostic du caractère secondaire, ou au moins, si l'observation est ancienne, de la coexistence des deux lésions, a été posé. Les observations intitulées « Tumeurs de Krükenberg primitives » manquent presque toujours d'un contrôle sérieux du tube digestif.

Nous voudrions, en terminant ce rapide examen clinique, citer quelques observations qui montreront l'allure habituelle de la maladie, et quelques observations atypiques.

1° *Observation de M. Metzger (1911)*. — 51 ans; depuis 2 ans cette malade souffre de troubles digestifs sous forme de ballonnement de l'estomac, de pesanteur après les repas et de vomissements 2 ou 3 heures après l'ingestion d'aliments. A plusieurs reprises elle a constaté du sang dans ses vomissements. Depuis 2 mois elle a maigri, s'est affaiblie et a présenté des métrorragies.

A l'examen de l'abdomen on remarque dans le flanc droit une tumeur arrondie à point de départ pelvien; le toucher vaginal permet de l'attribuer à l'ovaire droit; de plus, on sent que l'ovaire gauche est également augmenté de volume. Utérus normal; l'es-

tomac est dilaté et présente du clapotement: on fait le diagnostic de sténose pylorique et de tumeur solide des deux ovaires.

2° *Observation de Schlagenhauser* (1902). — 24 ans, très bien portante jusqu'à il y a 18 mois; depuis lors, amaigrissement de 26^{kg} et vomissements. Depuis peu, augmentation du volume du ventre; appétit conservé, pas d'hématémèses. Aménorrhée depuis 13 mois. A l'examen, estomac dilaté, peu d'ascite. Deux tumeurs volumineuses dans le petit bassin.

3° *Observation de Frankl* (1920). — 27 ans, 2 enfants, résection pylorique il y a 11 mois; à l'examen de l'abdomen, deux masses, libres et mobiles, avec ascite abondante; on pratique une deuxième intervention mais la malade meurt peu après.

4° *Observation de Frankenthal* (1921). — 36 ans, opérée il y a 13 mois pour tumeur ovarienne double avec ascite (l'estomac ne fut pas exploré); revient pour troubles gastriques graves, ascite et œdème des jambes. L'autopsie révèle un épithélioma gastrique très étendu.

5° *Observation de Chapman* (1920). — 14 ans. Son entourage la soupçonne d'être enceinte. Les règles ont cessé depuis 2 mois. L'examen ne révèle aucun signe de grossesse malgré l'augmentation considérable du volume du ventre, qui est celui d'une grossesse à terme. L'enfant a présenté un vomissement abondant. L'intervention est pratiquée sans radioscopie gastrique préalable. On trouve deux tumeurs ovariennes de 6 à 7 livres, et, en explorant l'estomac, une tumeur indurée de la taille d'un dollar sur la grande courbure.

6° *Observation de Schmid* (1924) (citée par l'auteur pour montrer les difficultés du diagnostic). — 28 ans; nullipare; depuis 6 mois anorexie, crampes gastriques; dernières règles il y a 3 mois. A l'examen, malade amaigrie, pas de colostrum, le péristaltisme gastrique est visible. Grosse masse abdominale atteignant l'ombilic, ressemblant à un utérus myomateux gravide. La radioscopie montre une sténose pylorique; 3 semaines après la malade a encore maigri

de 5^{kg} et présente des crises de tétanie; une laparotomie exploratrice montre de nombreux nodules cancéreux du péritoine et du mésocolon transverse, et un cancer du pylore. Ce qu'on avait pris pour l'utérus était une volumineuse tumeur de l'ovaire droit; l'ovaire gauche, également tumoral, est dans le Douglas; utérus petit, non gravide. La malade meurt peu après.

7° *Observation de M. Turolt* (1923). — Malade enceinte de 7 mois qui vient à l'hôpital car elle a cessé de sentir les mouvements jusque-là normaux de l'enfant. Elle est très amaigrie et beaucoup plus forte qu'à ses grossesses précédentes. Pas de troubles digestifs. L'examen révèle du subictère et une ascite évidente; l'utérus atteint l'ombilic; on sent de plus au-devant de la symphyse une masse dure qui peut être la tête fœtale. Les bruits du cœur ne sont pas perçus. Dans la nuit accouchement spontané d'un enfant de 1450^g vivant, prématuré. L'ascite considérable rend difficile l'appréciation de la régression utérine et l'on sent nettement une tumeur dure, de la taille du poing, attenant à l'utérus. Dans les jours suivants, malgré le diagnostic de péritonite tuberculeuse qui avait été posé, on pratique une laparotomie exploratrice, car l'abondance de l'ascite entraîne un prolapsus utérin inquiétant et une transsudation séreuse abondante à son niveau. On constate alors l'absence de toute lésion tuberculeuse et, par contre, un cancer annulaire du cardia et deux volumineuses tumeurs ovariennes dont on pratique l'ablation. Le péritoine du Douglas est envahi. L'état de la malade semble s'améliorer lorsqu'au cinquième jour elle meurt dans un accès de collapsus.

8° *Observation de Burdsinski* (1908). — 26 ans, 5^e pare, grossesse de 5 mois; extirpation d'une volumineuse tumeur ovarienne gauche accompagnée d'ascite. Les vomissements, très abondants, sont attribués à la grossesse. La malade est revue au 9^e mois. Dans la région épigastrique, on sent une tumeur facile à palper; l'abdomen contient, à côté de l'utérus, une volumineuse tumeur, et l'on sent des nodules cancéreux sur le col et dans le Douglas. La tumeur entraîne une dystocie marquée; on pratique une césarienne basse qui permet l'extraction d'un enfant vivant.

9° *Observation de Krüger* (1909). — La malade, qui a 19 ans, se croit enceinte à terme. Elle expulse un fœtus macéré de 35^{cm}; le médecin qui la soigne chez elle croit alors à un accouchement gémellaire avec dystocie et l'amène à l'hôpital où on l'opère d'urgence : extraction de deux tumeurs ovariennes d'un poids total de 9 livres; la malade est revue en bon état après 5 mois, sans signes digestifs. L'histologiste a répondu : « Tumeur de Krükenberg typique. »



OBSERVATIONS PERSONNELLES.

A l'aide des dix observations suivantes, nous allons voir comment se présentent au clinicien et à l'anatomo-pathologiste les tumeurs secondaires de l'ovaire, pour reprendre ensuite l'étude successive de leurs caractères anatomiques.

Les observations III, V et VI sont dues à l'obligeance de M. le Professeur Tapie, de Toulouse. Quoiqu'il les ait publiées récemment à la Société de Chirurgie de cette ville, il a bien voulu nous laisser toute liberté pour l'examen des pièces, ce dont nous le remercions. Sa communication n'étant pas encore parue, nous ne pourrions la citer comme nous l'aurions voulu.

Malheureusement nous n'apportons qu'un seul cas avec examen histologique de la tumeur gastrique; mais, pour chacune des malades, les notions cliniques et chirurgicales affirmaient son existence.

OBSERVATION I.

Agée de 49 ans, la malade entre en mars 1926 à l'hôpital Beaujeon, dans le service de M. Souligoux, où elle est examinée par M. Mondor. Elle fait remonter le début de la maladie au mois de juillet 1925, époque où les règles deviennent plus fréquentes et moins abondantes alors qu'elles étaient normales jusque-là.

Elle accuse surtout une augmentation notable du volume de son abdomen, un amaigrissement marqué, et des douleurs abdominales basses avec irradiations crurales.

A l'examen, on constate deux volumineuses tumeurs abdominales, mobiles, de consistance ferme, insérées de part et d'autre du corps utérin. Celui-ci, ainsi que le col, ne présente pas de particularités. L'ascite ne paraît pas évidente.

La présence de ces tumeurs annexielles, solides, volumineuses, libres d'adhérences, d'apparition récente, ayant ainsi les meilleurs caractères des tumeurs secondaires, incite à un interrogatoire plus précis; c'est alors que la malade raconte que depuis octobre 1925 elle a présenté en effet des troubles digestifs caractérisés par l'irrégularité de l'appétit, et par des vomissements, d'abord espacés, puis plus fréquents, survenant tous les 10 à 15 jours, parfois très abondants; mais elle n'y insiste pas, le développement des tumeurs abdominales l'ayant rapidement gênée bien davantage.

M. Mondor, pensant à la présence probable d'une tumeur gastrique méconnue jusqu'alors et ne donnant aucun signe à la palpation, met la malade en observation afin de pratiquer les examens complémentaires nécessaires; mais dès les jours suivants se produisent des phénomènes douloureux assez intenses et l'hystérectomie est pratiquée le 2 avril 1926. Au cours de l'intervention, l'exploration rapide de la région gastrique montre qu'il existe au niveau du pylore une zone indurée et adhérente, visiblement néoplasique.

Les suites opératoires furent normales, et cependant, à partir de la troisième semaine, les vomissements reparaissent, assez répétés et abondants pour retarder la convalescence. La malade sort cependant du service un mois après l'intervention. Elle devait revenir pour être examinée au point de vue gastrique. En août 1926, ne l'ayant pas revue, j'appris qu'elle était morte chez elle après une phase de troubles gastriques croissants auxquels la mort fut attribuée.

Examen des pièces. — Les deux tumeurs ovariennes sont très volumineuses; la droite, grosse comme une tête d'enfant, pèse 700^g; la gauche, plus petite, pèse 500^g. Toutes deux sont sphériques, de teinte blanchâtre, avec quelques traînées plus jaunes. Sur une des faces, la trompe, très étirée, adhère à la tumeur. La section montre que ce sont des tumeurs solides, limitées en surface par une sorte de coque que le stylet sépare aisément de la masse centrale; celle-ci est d'un blanc jaunâtre plus ou moins dense suivant les points, creusée de petites alvéoles de la taille d'une lentille comblées de substance gélatineuse.

Des coupes histologiques furent pratiquées en divers points,

près de la surface, en profondeur, et près du pavillon tubaire. Partout l'aspect est identique et il nous a été impossible de constater une prédominance plus grande des lésions dans l'un ou l'autre point.

Nous décrirons d'abord les caractères du stroma, puis ceux des éléments tumoraux :

1° Le *stroma ovarien* a conservé par places ses caractères nor-

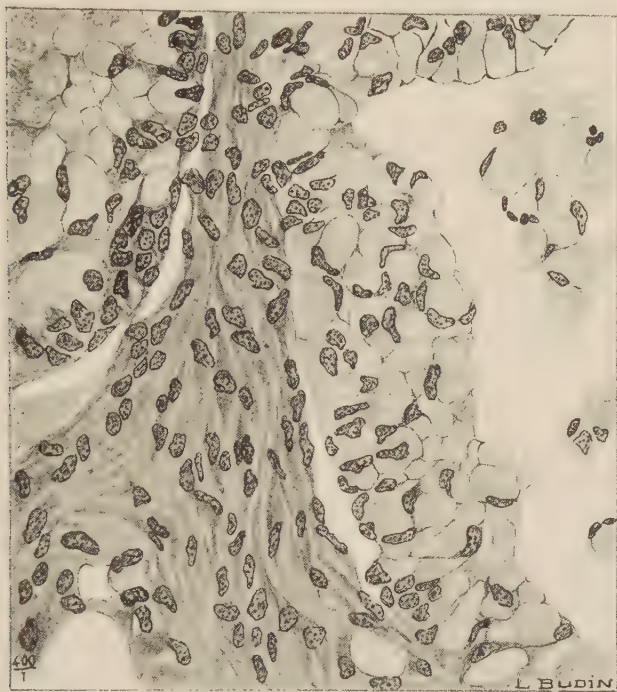


Fig. 1.

maux. Il est constitué de nombreuses fibres entrelacées en tous sens, riches en noyaux. En de nombreuses zones par contre il a subi une nécrose assez nette et présente de l'œdème, des hémorragies interstitielles et, dans l'ensemble, un aspect dissocié et fibrillaire. Nous n'avons trouvé nulle part de vestiges de l'épithélium germinatif; de même il n'existe pas de follicules primordiaux; on n'observe même pas de corps jaunes cicatriciels; il semble qu'à

l'exception du stroma sarcomatoïde les éléments qui caractérisent l'ovaire aient disparu. Les vaisseaux sont nombreux et dépourvus de toute lésion de leurs parois;

2° Les *éléments tumoraux* occupent une place très importante sur les préparations. En certains points ils ne sont séparés que par de minces fibrilles conjonctives; en d'autres, ils sont plus éloignés les uns des autres.

Ce sont surtout des tubes qui ont les caractères suivants : Bien limités à la périphérie, ils sont constitués par des cellules polyédriques à protoplasma clair, homogène, à noyau volumineux sensiblement central; ces cellules ne présentent pas de figures de monstruosité nucléaire ni de mitoses. Elles sont très régulièrement semblables entre elles et entourent la lumière centrale des tubes à la manière des cellules bordantes des glandes muqueuses. En de nombreuses zones, ce revêtement est unistratifié, limitant une lumière arrondie, soit vide, soit comblée de débris plus ou moins nécrotiques ⁽¹⁾; mais en d'autres points s'ajoutent aux cellules de revêtement de très nombreux éléments rejetés dans la cavité centrale et au contact les uns des autres. Ces cellules ont des caractères un peu différents : elles sont rondes, leur noyau est refoulé à la périphérie, leur analogie morphologique avec les cellules en chaton est tout à fait nette (voir *fig. 1*).

Sur les coupes colorées au muci-carmin, on constate la présence de mucus dans les cellules en chaton contenues dans les tubes. Les cellules bordantes, au contraire, en sont à peu près totalement dépourvues.

La *trompe* a un épithélium normal; au contraire le squelette musculo-conjonctif en est lâche, nécrotique, et contient quelques cellules épithéliales mucipares qui, en aucun point, n'atteignent le voisinage de la lumière centrale.

L'*utérus* ne présente aucun envahissement néoplasique.

En résumé, cette tumeur est caractérisée :

- 1° Par la disparition des éléments nobles de l'ovaire;
- 2° Par la nécrose marquée du stroma conjonctif;

(1) Voir *Pl. I.*

3° Par la présence de tubes à contour périphérique net, contenant de nombreuses cellules mucipares.

OBSERVATION II.

Cette malade, âgée de 51 ans, a été vue le 20 mars 1927 par mon Maître M. le Professeur Lecène et opérée le 23 pour une tumeur ovariënne double.

Elle entrnit dans le service pour des métrorragies et des douleurs abdominales basses (pesanteur avec irradiations crurales). Le début remonterait à décembre 1926, date à laquelle les métrorragies sont apparues, alors que la ménopause remonte à 6 ans.

Depuis décembre elle accuse de plus une perte complète de l'appétit et en particulier un dégoût marqué pour la viande. A deux reprises différentes elle a présenté des vomissements abondants. Son médecin l'ayant adressée à un radiographe, celui-ci, aux dires de la malade, aurait parlé de « rétrécissement de l'estomac », puis, l'ayant examinée cliniquement, constata une tumeur abdominale et conseilla l'entrée dans un service de chirurgie.

A l'examen, l'amaigrissement et la paleur sont frappants. Les signes d'ascite manquent, la palpation de la région épigastrique est négative. Le toucher vaginal donne les signes suivants :

Le col utérin est petit, de consistance normale; le corps paraît normal; dans le cul-de-sac gauche on sent une masse dure aisément palpable et mobilisable par la main abdominale, semblant tenir à l'utérus, mais séparée de lui par un sillon. A droite, on sent une masse plus petite semblant adhérer à la paroi vaginale. La paroi du cul-de-sac est cartonnée. Dans le Douglas on sent un petit noyau dur et fixe.

L'intervention fut pratiquée le 23 mars par le D^r d'Allaines. L'ascite est peu abondante. On trouve au niveau de l'ovaire droit une masse ayant l'aspect d'un gros galet, bosselée, de surface lisse, de coloration blanchâtre; l'autre ovaire, également augmenté de volume, est d'apparence scléro-kystique.

Il existe de plus deux noyaux métastatiques, l'un dans la cloison

recto-vaginale, l'autre sur la vessie. On pratique une hystérectomie large avec dissection des uretères.

La malade sortit de l'hôpital après 3 semaines, nous l'avons revue chez elle 2 mois après l'intervention. Elle a présenté il y a 8 jours une hématoméose abondante, suivie de vomissements noirs. La palpation de la région épigastrique ne décèle pas de tumeur; il n'y a pas d'ascite. La cachexie est très marquée et l'alimentation presque impossible.

L'*examen des pièces* montra à l'intérieur de la cavité utérine une petite masse de la taille d'une lentille, brunâtre, saillante sous la muqueuse.

La tranche de section de la tumeur ovarienne est blanche comme la surface, avec quelques traînées jaunâtres; c'est une surface uniforme, parsemée de quelques cavités minuscules arrondies comblées de substance gélatineuse.

L'*examen histologique* de la pièce ovarienne montre l'identité parfaite des lésions dans tous les points considérés. Ces éléments néoplasiques sont uniformément répartis dans un stroma banal, dépourvu de lésions de nécrose, où manquent les follicules, les corps jaunes ainsi que l'épithélium germinatif.

Les éléments essentiels de ces coupes sont des cavités circulaires dont le diamètre varie du simple au triple environ, et qui sont bordées très régulièrement par une rangée simple de cellules épithéliales aplaties. Celles-ci sont de taille uniforme: leur noyau, bien coloré, ne présente pas de monstruosité. Leur protoplasme est homogène ou finement granuleux et il n'existe que très peu de cellules creusées d'une vacuole. Ce revêtement épithélial ne forme pas de bourgeonnements ni de végétations épithéliomateuses à l'intérieur des tubes ainsi formés. Il leur donne un aspect très voisin de celui des tubes glandulaires des muqueuses digestives ⁽¹⁾.

A côté de certains tubes volumineux, quelques cellules se groupent parfois par deux ou par trois, ébauchant à peine entre elles une toute petite lumière.

Seules les coupes colorées au muci-carmin peuvent montrer les caractères particuliers de ces cellules. En effet, au niveau des

(1) Voir *Pl. I.*

images tubulaires, on observe au centre même de la lumière une large plaque de mucus nettement colorée, dépourvue de noyaux; les cellules bordantes, au contraire, n'en contiennent que très rarement. Par contre, les cellules groupées autour d'une cavité presque nulle contiennent du mucus dans leur protoplasme même qui est de teinte rosée uniforme. Ajoutons que ces cellules mucipares sont dans l'ensemble très peu nombreuses. Ce qui domine d'une manière frappante, ce sont les tubes régulièrement disposés sans aucune topographie nodulaire.

La trompe ne présente dans ce cas aucune lésion épithéliomateuse.

L'utérus portait, nous l'avons vu, au bord de la cavité centrale une petite masse bourgeonnante sous-muqueuse. Il s'agissait là en fait d'un polype banal. Signalons en passant que les métrorragies présentées par la malade, rares dans les tumeurs secondaires de l'ovaire, étaient sans doute sous la dépendance de ce polype.

Dans la musculature même de l'utérus, dans les régions éloignées de la muqueuse, se trouvent, contenues dans des lacunes lymphatiques, quelques cellules épithéliomateuses mucipares. Elles sont peu nombreuses, mais suffisent à affirmer la métastase utérine.

Le noyau métastatique prélevé dans le Douglas présente des lésions analogues, mais on n'y voit que des ébauches de tubes, beaucoup moins bien définis que sur les coupes d'ovaire.

OBSERVATION III.

M. le Professeur Tapie, de Toulouse, avait porté chez cette femme de 53 ans, atteinte de troubles gastriques et porteuse de deux volumineuses tumeurs ovariennes, le diagnostic de cancer métastatique des ovaires.

Elle fut opérée en mai 1926 et subit l'ablation de deux masses solides dont l'une pesait 900^g et l'autre 580^g. Le décès survint le lendemain.

Les tumeurs sont du volume d'une tête d'adulte; la plus lourde mesure 30^{cm} suivant son grand axe. Cette masse offre une dépression hilare où rampent la trompe et son pavillon, adhérents. Ces tumeurs sont bosselées; quelques bosselures atteignent le volume

d'une orange et sont limitées par une incisure profonde. Sur la face opposée, se trouvent des kystes à contenu mucoïde, dont le volume varie de celui d'un grain de raisin à celui d'une noix. La tranche de section est par places aréolaire passant par de petites cavités à contenu visqueux; ailleurs, c'est une masse solide d'un blanc jaunâtre.

Les caractères histologiques de cette tumeur la rapprochent beaucoup des deux cas précédents :

Le stroma où ne se reconnaissent aucun des éléments nobles de l'ovaire est par places très nécrotique. Il contient de nombreux éléments tubulés, juxtaposés les uns aux autres, dont le revêtement cellulaire bourgeonne en certains points vers la lumière centrale. Les embolies néoplasiques sont assez nombreuses.

Ces coupes sont très pauvres en mucus. On n'en trouve que quelques traces dans la lumière de certains tubes.

La trompe et l'utérus n'ont pas été coupés.

La tumeur gastrique était un épithélioma cylindrique.

..

Nous voyons que, dans ces trois premières observations, il s'agit de tumeurs à structure purement alvéolaire, rappelant celle des épithéliomas glandulaires typiques.

OBSERVATION IV.

Il s'agit d'une malade de 29 ans qui entre dans le Service de M. Lardennois à l'hôpital d'Ivry, en septembre 1921, pour douleurs siégeant dans le bas-ventre et à l'épigastre et il semble au premier abord, d'après la topographie de ces douleurs, que l'on ait affaire à une malade présentant des lésions distinctes, gastriques et génitales.

Dans les antécédents, on relève un accouchement qui date de 9 mois. C'est pendant cette grossesse, à partir du sixième mois, que sont apparues les douleurs épigastriques; ce sont surtout des crampes douloureuses avec irradiations gauches et des vomissements survenant aussitôt après le repas. Au moment de l'entrée

de la malade à l'hôpital, ces vomissements sont plus irréguliers et surviennent seulement 1 heure après l'ingestion d'aliments. L'interrogatoire ne révèle pas d'autres signes fonctionnels appréciables, si ce n'est la constipation; mais d'après les explications de la malade, il semblerait, à défaut d'autres renseignements, qu'à l'examen radioscopique on a diagnostiqué une sténose pylorique.

L'état général est altéré, la malade accuse un gros amaigrissement, mais elle ne s'est pas pesée, et la restriction alimentaire des derniers mois suffit peut-être à expliquer ce fait.

Du côté de l'appareil génital, la malade a présenté, depuis son accouchement, des douleurs du bas-ventre, et une augmentation rapide du volume de l'abdomen. Étant jeune fille, elle avait été traitée pour des crises d'ovarite très douloureuses; depuis lors, sa santé était normale; elle a deux enfants bien portants après des accouchements faciles, et ne présente pas de troubles de la menstruation.

A l'examen, on constate que l'abdomen est distendu, ballonné; la peau est lisse; à la percussion tout l'hémiabdomen droit est sonore ainsi que la région épigastrique et le flanc droit. On trouve au contraire de la matité dans la région sus-pubienne, le flanc et la fosse iliaque gauches; l'ascite est évidente. La palpation est très difficile, la tension de la paroi gênant l'abord des plans profonds. On constate seulement une sensation douloureuse dans la région épigastrique et dans le flanc droit.

Au toucher, le col se montre en situation normale. On sent de plus une masse volumineuse, de la taille des deux poings, remplissant le cul-de-sac antérieur. Le cul-de-sac latéral gauche paraît faire corps avec l'utérus.

Le 23 septembre 1921, M. Lardennois pratique une laparotomie médiane sus-ombilicale; l'ascite est abondante, non sanglante; il existe un néoplasme de la grande courbure, avec périgastrite marquée, et adhérence au foie. L'épiploon, épaissi, est partiellement réséqué. De plus, on découvre deux tumeurs ovariennes volumineuses, qui, bien qu'adhérentes, sont extirpées. L'utérus est conservé.

La malade sort de l'hôpital le 14 octobre en bon état et a été perdue de vue.

L'examen histologique des tumeurs ovariennes a montré les caractères suivants :

L'ovaire est encore facilement reconnaissable à la présence de l'épithélium germinatif, de plusieurs corps jaunes cicatriciels assez volumineux, et d'un follicule primordial; ces éléments ne présentent aucune anomalie.

Le stroma conjonctif conserve lui aussi ses caractères normaux; il est dense, formé de fibres riches en noyaux, entrelacées en tourbillons; les vaisseaux y sont nombreux, revêtus d'un endothélium banal; on ne trouve de lésions nécrotiques du stroma en aucun point; il est partout de même importance et présente seulement quelques renforcements fibrillaires au pourtour des cellules tumorales, donnant ainsi aux lésions un aspect nodulaire.

Les éléments épithéliaux qui occupent ce stroma sarcomatoïde revêtent, suivant les zones examinées, deux aspects très différents. En certains points, il s'agit de véritables tubes groupés au voisinage les uns des autres avec une topographie plus ou moins nettement nodulaire. Ils présentent autour d'une lumière centrale une rangée de cellules épithéliales aplaties avec un noyau central. Ces tubes sont identiques à ceux que nous avons décrits dans notre deuxième observation. Ils ne présentent ni bourgeonnement vers la cavité centrale, ni proliférations cellulaires dans le stroma voisin.

Dans d'autres zones, les tubes manquent complètement, mais, par contre, on observe de très nombreuses cellules épithéliales, isolées, nichées dans le stroma sarcomatoïde qui les enserme étroitement; elles sont rondes, plus volumineuses que les cellules bordantes des tubes; leur protoplasme, clair sur les coupes colorées par l'hématéine-éosine, est homogène et refoule près de la membrane cellulaire le noyau qui est aplati en croissant; ainsi se trouve réalisé l'aspect de la cellule en chaton de bague (Siegel-ringformig) décrite par Krükenberg. Sur les coupes colorées par le mucicarmine, on remarque que ces cellules en chaton ont un protoplasme entièrement carminophile; elles prennent l'aspect de petites boules rouges avec un noyau périphérique noir.

Par contre, dans les formations tubulées, la teneur en mucus est beaucoup plus faible. Il en existe sous forme de débris

amorphes dans les cavités centrales; quelques cellules présentent une petite vacuole muqueuse, mais dans l'ensemble il y a un contraste net entre les cellules isolées, mucipares, et les cellules bordant les tubes, pauvres en mucus.

Il faut bien insister sur ce point que les deux aspects que nous verrons de décrire se rencontrent en des points différents d'une même coupe. Il y a juxtaposition des deux images, mais à distance, et nulle part on ne voit par exemple de cellules mucipares isolées dans les mailles conjonctives qui séparent les tubes les uns des autres.

OBSERVATION V

DUE A M. LE PROFESSEUR TAPIE.

Malade âgée de 40 ans, mère d'un enfant de 12 ans. Elle a constaté la présence d'une masse dure et indolore dans l'abdomen; l'interrogatoire ne révèle aucun passé pathologique.

A l'examen, la tumeur, qui occupe la fosse iliaque droite, est parfaitement mobile. Elle semble nettement séparée de l'utérus. Il n'y a pas d'ascite.

L'intervention montre qu'en réalité les deux ovaires sont tumoraux, le droit plus volumineux que le gauche; l'hystérectomie est pratiquée.

Dès les jours qui suivent, la malade présente des vomissements incoercibles, et du reste la palpation décèle aisément la présence d'une masse indurée dans la région épigastrique. On réintervient alors pour faire une gastro-entérostomie. Il s'agit certainement d'une lésion maligne.

Six mois plus tard, la malade meurt, cachectique. L'autopsie ne fut pas pratiquée.

Les *coupes histologiques* de la tumeur ovarienne ont tous les caractères décrits dans l'observation précédente et nous n'y insisterons pas. Ils se résument ainsi :

L'ovaire est reconnaissable à la présence du stroma sarcomatoïde, de plusieurs follicules primordiaux, d'un corps jaune et de quelques vestiges de l'épithélium germinatif. Tous ces éléments sont normaux. Les lésions de nécrose sont nulles.

Les éléments épithéliaux prennent deux aspects bien différents :

- 1° Cellules isolées, à noyau périphérique, riches en mucus;
- 2° Tubes à revêtement cellulaire régulier, à lumière centrale occupée par du mucus.

Ces deux aspects se trouvent juxtaposés en des points différents d'une même coupe.

L'utérus, la trompe et la tumeur digestive n'ont pas été coupés.

OBSERVATION VI

DUE A M. LE PROFESSEUR TAPIE.

Les renseignements cliniques manquent absolument.

L'observation porte seulement : tumeur ovarienne bilatérale chez une cancéreuse de l'estomac.

La plus volumineuse des deux tumeurs pèse 430^g. Toutes deux étaient ovoïdes, avec de larges bosselures saillantes. A un de ses pôles, l'une des deux tumeurs était creusée d'une cavité kystique, remplie d'une substance nécrotique, mais à l'exception de cette zone il s'agit de tumeurs solides, d'aspect fibreux, homogène.

Les *coupes histologiques* ont là encore les caractères que nous venons de décrire dans les deux cas précédents.

Le stroma est dense, dépourvu de lésions de nécrose; il a les caractères du stroma ovarien normal, et ne contient plus aucun des éléments qui permettent la reconnaissance de l'organe.

Les éléments tumoraux se rencontrent sous deux aspects bien différents : les uns demeurent isolés, ce sont des cellules épithéliales mucipares à noyau périphérique. Les autres se groupent autour de petites cavités arrondies de taille variable qu'elles tapissent régulièrement.

La teneur en mucus, très élevée pour les cellules isolées, est à peu près nulle au niveau des tubes.

L'ovaire seul a été coupé.

Nous insisterons sur ce fait que, dans les trois cas précédents, nous avons constaté :

1° La juxtaposition des deux aspects décrits en des points différents d'une même coupe, mais toujours à quelque distance;

2° L'absence constante de figures de transition, tubes fragmentés par exemple ou déformés;

3° L'uniformité des caractères du stroma quel que soit le point de la coupe considéré.

OBSERVATION VII.

Il s'agit d'une malade vue et opérée par le D^r Lutaud qui a bien voulu me communiquer son observation et la coupe histologique de la tumeur ovarienne.

Résumé de l'observation : 24 ans — réglée à 14 ans — a présenté à 18, puis à 19 ans, deux hémorragies utérines abondantes accompagnant les règles et ayant nécessité un repos au lit de plusieurs semaines. A cette date, elle souffrait de crampes d'estomac qui ne retinrent pas l'attention, et avait présenté un amaigrissement notable.

Mariée à 20 ans, en 1922, elle fut encore soignée en 1923 pour des douleurs abdominales d'origine annexielle. Les troubles gastriques ayant reparu, une radiographie est faite et ne révèle ni signes d'ulcère gastrique ni modifications du transit intestinal. Depuis lors elle n'a pas cessé d'être malade et fut soignée successivement pour métrite et salpyngo-ovarite d'origine bacillaire probable. Les troubles gastriques persistent, caractérisés par des vomissements bilieux, parfois noirâtres. Une nouvelle radioscopie écarte le diagnostic de sténose pylorique; à la suite d'une crise diarrhéique accompagnée de selles noirâtres, une rectoscopie est pratiquée sans donner de renseignements utiles.

Le premier examen du D^r Lutaud date du 25 mai 1926; la malade est amaigrie et anémiée; à la palpation, on ne trouve pas de signes d'ascite. La paroi abdominale est souple et permet un examen facile tout à fait indolore: l'examen de la région gastrique est négatif. Par contre, on trouve dans l'hypogastre deux tumeurs assez volumineuses, parfaitement mobiles. Le toucher bimanuel

montre qu'elles tiennent à l'utérus qui est de taille normale et fixé dans le petit bassin.

Le diagnostic porté est celui de fibro-sarcome double des ovaires et l'intervention est pratiquée le 4 juin 1926. A l'ouverture de l'abdomen s'écoule une petite quantité de liquide ascitique hémorragique. Au niveau du petit bassin, le péritoine est uniformément épaissi; les deux tumeurs ovariennes sont facilement extirpables, mais l'utérus est si adhérent qu'il est laissé en place. Une exploration manuelle rapide nè révèle aucune autre lésion.

Les suites opératoires furent normales. Le douzième jour, la malade rentre chez elle; mais trois semaines plus tard, les signes gastriques reparurent : vomissements noirâtres incessants, intolérance alimentaire absolue, et, après une période de cachexie croissante, la mort survint cinq semaines après l'intervention, sans que l'autopsie soit possible.

Les pièces examinées ont les caractères suivants : la tumeur ovarienne gauche est ovoïde, de la taille d'un gros concombre, la tumeur ovarienne droite est globuleuse, de la taille d'une orange. Toutes deux sont de coloration blanc jaunâtre, lisses, sans bosselures.

L'examen histologique, pratiqué d'abord par le Dr Chené, montra qu'il s'agissait d'une tumeur dite de Krükenberg. Il fut ensuite confirmé par le Dr Leroux qui en donna le compte rendu suivant :

« Sur un des fragments, on retrouve une partie du parenchyme ovarien représenté d'ailleurs seulement par son substratum conjonctif sarcomatoïde dans lequel il n'existe pas de formations germinatives. Ce tissu conjonctif ovarien est envahi par une masse néoplasique présentant les caractères suivants :

» Dans un tissu conjonctif tourbillonnant sont insérées des cellules épithéliomateuses isolées ou groupées en traînées ou en amas; il n'existe pas de dispositions architecturales particulières de ces cellules épithéliomateuses. L'étude morphologique de ces éléments montre deux types différents :

» 1° Cellules à protoplasma basophile, homogène, de contour protoplasmique très varié. Parmi ces formes cellulaires, on ren-

contre fréquemment des figures de mitoses normales ou atypiques.

» 2° Cellules arrondies, dont le noyau est refoulé en croissant le long de la membrane cellulaire, et le protoplasme réduit à une lame filiforme entourant une sorte de vésicule contenant une substance amorphe très légèrement basophile (cellules en chaton de bague de Krükenberg).

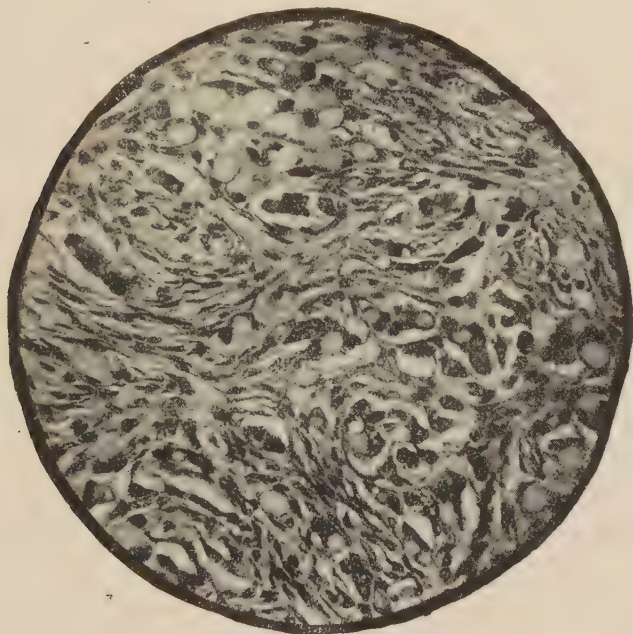


Fig. 2.

» La tumeur forme un ensemble nettement distinct du stroma ovarien et même nettement séparé de lui par un tassement conjonctif simulant une coque. Il s'agit là d'un nodule en voie de développement sur place, ayant atteint déjà des dimensions notables et refoulé le tissu ovarien.

» Sur un autre fragment, la disposition ci-dessus décrite se retrouve sous forme de nodules de dimensions plus restreintes, mais on note de plus une dissémination de groupes cellulaires épithéliomateux dans de nombreux conduits vasculaires sanguins

ou lymphatiques. Ces embolies néoplasiques sont électivement formées de cellules répondant au premier type décrit (cellules indifférenciées avec mitoses).

» Au niveau d'un large espace lymphatique, dans une masse néoplasique assez importante qui y est contenue, on peut noter une ébauche de disposition glandulaire, quelques cellules étant disposées en palissade autour d'une cavité centrale.

» En résumé, il s'agit évidemment d'un envahissement métastatique de l'ovaire par voie vasculaire, sanguine et lymphatique, par un épithélioma d'origine glandulaire, d'activité mitotique marquée et présentant pour certains de ses éléments constitutants une différenciation mucoïde particulière répondant d'ailleurs à celle des épithéliomas mucoïdes de l'estomac. »

Malheureusement une seule coupe avait été conservée dans ce cas. Nous n'avons pas pu faire de coloration au muci-carmin, pas plus que nous n'avons pu vérifier l'état de la trompe et de l'utérus.

OBSERVATION VIII.

Ce huitième cas concerne une femme de 46 ans. La coupe histologique qu'a bien voulu me communiquer le D^r Oberling, de la Faculté de Strasbourg, a été le seul élément diagnostique de certitude.

C'est en juillet 1926 que la malade fut examinée pour la première fois à l'occasion de douleurs gastriques et de vomissements. On constate alors à la palpation la présence d'une zone indurée répondant vraisemblablement à la région pylorique, zone douloureuse à la palpation. La laparotomie, pratiquée quelques jours plus tard, découvre des lésions importantes : induration pylorique étendue avec nombreuses adhérences à la paroi abdominale antérieure. La résection paraît impossible et le chirurgien, croyant à un ulcère calleux, pratique une gastro-entérostomie.

Les suites opératoires sont bonnes. En février 1927, la malade n'accuse plus aucun trouble digestif, elle a retrouvé une santé normale. A cette date, elle éprouve dans la rue une vive frayeur, s'enfuit et raconte qu'aussitôt elle a ressenti une douleur abdomi-

nale vive. Rentrée chez elle, elle s'alite, et le médecin ayant constaté une tuméfaction très douloureuse des annexes gauches qui ne se modifie pas après quelques jours, on se décide à intervenir.

On constate alors à la place de l'ovaire gauche une tumeur de la taille du poing, complètement infiltrée de sang sous une mince capsule. L'ovaire droit, également augmenté de volume, est plus petit, dur, de consistance fibreuse. La malade sortit de l'hôpital en bon état et se porte bien depuis lors.

Examen histologique. — L'aspect des lésions rappelle de très près les descriptions et les figures du mémoire de Krükenberg que l'on peut suivre ici presque point par point.

L'aspect général est celui d'une lésion nodulaire à limites relativement nettes, occupant surtout la corticale à la surface de laquelle on voit encore, par places, des fragments de l'épithélium germinatif qui est normal.

La plus grande étendue de la coupe est occupée par du tissu conjonctif qui présente les caractères suivants :

a. Par places, le stroma est lâche, œdémateux, pauvre en noyaux, mais ces régions sont peu étendues;

b. Ailleurs, au contraire, dans de larges plages bien limitées, c'est l'aspect du stroma sarcomatoïde de l'ovaire normal avec ses fibres entrelacées en tourbillons. Il semble très riche en noyaux. Les vaisseaux, nombreux, sont d'aspect normal.

On ne rencontre sur cette coupe ni follicules, ni corps jaunes. C'est au sein même de ce stroma que se rencontrent de nombreuses cellules épithéliales, toutes semblables entre elles : elles sont très régulièrement arrondies, bien limitées et possèdent un protoplasme réduit à une énorme vacuole qui a même contour que la cellule elle-même et dont le contenu se colore énergiquement par le muci-carmin ⁽¹⁾.

Sur un des bords de la cellule, on voit nettement le noyau qui est en croissant, aplati le long de la paroi et bien coloré.

La taille de ces éléments est à peu près régulière; leur disposition est caractérisée par l'absence presque absolue de groupement. En effet, ces cellules sont isolées, éparpillées dans le

(¹) Voir *Pl. II*.

stroma ovarien, plus ou moins séparées les unes des autres. En quelques rares points, elles s'ordonnent en rangées de trois ou quatre cellules qui voisinent sans être au contact.

On ne trouve pas ici d'autres aspects, et même dans les zones où le stroma est moins dense, il n'existe pas de cellules mucipares groupées à l'intérieur ou autour des cavités, pas de diffusion du mucus hors des cellules.

La trompe et l'utérus n'ont pas été coupés. Il n'y a pas eu de vérification histologique de la lésion gastrique.

OBSERVATION IX.

Malade de 27 ans, opérée par M. le D^r Dupont, en janvier 1926. Nous manquons de renseignements sur les antécédents cliniques, mais le compte rendu opératoire nous apprend l'abondance de l'ascite et l'extension des lésions au mésentère.

Les ganglions iléo-cæcaux étaient indurés, et de plus, on trouvait un envahissement néoplasique de l'appendice et du cæcum, lésions très étendues, inopérables. Les deux ovaires sont cancéreux.

La malade fut perdue de vue.

Seuls l'ovaire droit et la trompe ont été prélevés.

L'*examen histologique* donne les résultats suivants :

L'ovaire est facilement reconnaissable. Son stroma est caractéristique; on trouve plusieurs follicules primordiaux et, sur une des coupes, un corps jaune, jeune, riche en cellules à lutéine. Il y a très peu de plages nécrotiques.

Les cellules tumorales sont sur ces coupes particulièrement abondantes. Elles sont uniformément mucipares, tellement nombreuses que les coupes colorées au muci-carmin présentent à l'œil nu de grandes taches rosées.

Ces cellules mucipares ne limitent nulle part de cavités tubulées, il n'y a pas d'aspects glandulaires; ce sont des cellules logées isolément dans le stroma, séparées les unes des autres par de petites fibrilles conjonctives, mais elles sont si nombreuses qu'elles forment des amas étendus, mal limités du reste. En un

point, cependant ⁽¹⁾, un tassement conjonctif limite une zone occupée entièrement par ces cellules qui acquièrent ainsi une disposition nodulaire.

Au voisinage du corps jaune que nous avons signalé, les cellules mucipares, très serrées dans cette région, s'interrompent et l'on n'en trouve pas entre les cellules à lutéine; on a bien l'impression d'un corps jaune normal situé dans un tissu conjonctif envahi de cellules mucipares.

Sur les coupes colorées par le muci-carmin, on note, à côté des multiples cellules dont le protoplasma est entièrement coloré en rouge, quelques traces de mucus extra-cellulaire, répandu entre les mailles du stroma.

La trompe présente des lésions importantes. Autour de la cavité centrale, qui est normale et revêtue d'un épithélium dépourvu de caractères particuliers, on voit que la charpente musculo-conjonctive de l'organe est entièrement dissociée par des cellules volumineuses, de forme variable, à contenu mal coloré. De plus, les vaisseaux contiennent en plusieurs points des cellules épithéliomateuses souvent mitotiques.

Seul le muci-carmin permet d'identifier ces cellules claires : ce sont bien des cellules mucipares, beaucoup moins bien limitées que dans l'ovaire, avec de grandes traînées de mucus extra-cellulaire. Ces éléments sont tous situés loin de l'épithélium tubaire.

OBSERVATION X.

Cette malade, âgée de 39 ans, a été opérée par M. le Dr Dupont à deux reprises, en mars, puis en septembre 1925.

La première intervention fut décidée après un examen radioscopique ayant révélé une sténose pylorique très serrée. Nous manquons de renseignements sur les symptômes observés à cette date, et en particulier sur l'état de l'appareil génital.

L'intervention est difficile, car l'estomac est adhérent et se laisse mal mobiliser; toute la région pylorique est occupée par une masse néoplasique étendue le long de la petite courbure

(¹) Voir *Pl. II*.

et atteignant le cardia. Étant donnée cette extension déjà marquée, on se contente de faire une gastro-entérostomie postérieure transmésocolique.

En juillet 1925, un nouvel examen radioscopique montre le bon fonctionnement de la bouche de gastro-entérostomie.

En septembre 1925 la malade est revue avec des signes d'ascite considérable. Une deuxième intervention permet alors de faire l'ablation de deux tumeurs ovariennes solides, volumineuses, et de constater que toute la région gastrique adhère à la paroi antérieure. On prélève pour l'examen histologique un fragment d'épiploon et les deux ovaires.

La malade est perdue de vue.

A l'examen histologique, les coupes d'ovaire ont un aspect très particulier à cause de la disposition lobulée des éléments tumoraux. En effet, dès le faible grossissement, apparaissent des successions de zones arrondies, au contact les unes des autres. Leur contour est très mince, formé par l'intersection de fibrilles conjonctives qui circulent en tous sens. Il ne s'agit pas de cavités préformées à parois propres, occupées par des cellules importées, mais seulement d'une disposition nodulaire très nette de ces cellules au sein d'un stroma d'aspect quelconque. Si l'on regarde le centre de ces lobules au fort grossissement, on s'aperçoit qu'il est formé uniquement de cellules arrondies, tassées au voisinage les unes des autres. Elles ont toutes les caractères des cellules en chaton sur lesquels nous ne reviendrons pas et le mucicarmin les colore entièrement à l'exception du noyau.

Nulle part ces cellules ne limitent entre elles de cavité centrale.

En dehors de ces zones tumorales, on ne reconnaît aucun fragment d'ovaire normal, au moins dans les deux fragments qui ont été prélevés.

L'épiploon est lui aussi envahi de cellules riches en mucus; de plus on y trouve des vaisseaux lymphatiques contenant de grandes cellules épithéliales à noyau volumineux.



ANATOMIE PATHOLOGIQUE MACROSCOPIQUE.

I. Caractères macroscopiques. — Les tumeurs secondaires de l'ovaire sont de caractères extérieurs absolument constants; toutes les descriptions sont identiques à celle qu'en donna Krükenberg, au point que ces caractères seuls, en l'absence du contrôle histologique, suffiraient déjà à imposer le diagnostic.

Cependant Stickel (1907) a insisté sur la fréquence de lésions purement histologiques de l'ovaire, fréquence si grande d'après lui qu'elle légitime l'ovariotomie systématique chez les femmes opérées de tumeurs gastriques; nous n'avons pas retrouvé ailleurs de semblables conclusions, bien hâtives puisqu'elles ne s'accompagnent d'aucune précision.

Dans la règle, il s'agit de tumeurs de taille moyenne; elles atteignent en général le volume des deux poings, mais le dépassent parfois; dans l'observation de Krüger, l'une des tumeurs pesait 4500^g; dans celle de Le Dentu, 2840^g; ces cas sont exceptionnels.

Il est rare que les deux ovaires soient de même taille. Peut-être la métastase ne se fait-elle pas simultanément dans chacun d'eux; l'observation de Bland Sutton semblerait l'indiquer puisque à une première intervention l'ovaire gauche, normal en apparence, fut laissé et dut être extirpé à son tour 6 mois plus tard.

Dans toutes les formes successives, ou asymétriques, c'est presque toujours l'ovaire droit qui est le premier et le plus atteint. Dans les formes unilatérales également, c'est souvent l'ovaire gauche qui est respecté.

La tumeur apparaît sous forme d'une masse solide, ovoïde ou sphérique, conservant la forme générale de l'ovaire, ne contractant aucune adhérence avec les organes voisins; la surface en est lisse, souvent riche en vaisseaux, d'ordinaire plane, parfois soulevée de bosselures peu nombreuses et volumineuses. La trompe, étirée,

est au contact de cette surface. La consistance est ferme; cependant il existe parfois des zones kystiques peu étendues contenant un liquide gélatineux. La coloration est blanc jaunâtre.

La tranche de section met en évidence :

1^o La présence d'une coque peu épaisse à la périphérie, coque résistante, que le stylet peut dissocier;

2^o L'alternance de zones dures, blanches et de zones plus molles jaunâtres, nécrotiques;

3^o L'existence dans les zones dures de nombreuses petites géodes de la taille d'un grain de mil, contenant une substance gélatineuse.

A côté de cette forme classique des tumeurs métastatiques de l'ovaire, nous signalerons les cas où ces tumeurs apparaissent dans des ovaires kystiques. C'est alors dans la paroi d'un kyste en apparence bénin que l'on trouve les caractères histologiques de malignité (Lessing, Bondy, Amann, Walther, Reel).

II. Siège de la tumeur primitive. — Nous avons retrouvé dans la littérature 355 observations de tumeurs ovariennes métastatiques à des épithéliomas digestifs, auxquelles s'ajoutent nos 10 observations personnelles.

Le siège de la tumeur primitive a été découvert soit par l'examen clinique (radioscopie, palpation d'une tumeur), soit par l'exploration manuelle au cours de l'intervention, soit à l'autopsie.

Elles se répartissent ainsi :

Estomac.....	247 observations
Intestin grêle.....	8 »
Colon et cæcum.....	31 »
Rectum.....	14 »
Voies biliaires.....	17 »
Appendice.....	1 observation

Dans 47 observations cette notion manque, soit que l'auteur, ayant cherché la lésion primitive, ne l'ait pas découverte, soit qu'il ait admis d'emblée la nature primitive de la tumeur ovarienne.

L'estomac est donc le siège de beaucoup le plus fréquent de la tumeur primitive, puisqu'il est rencontré dans 65,2 pour 100 des cas. Cette prédominance demeure réelle pour les tumeurs ova-

riennes métastatiques non digestives, puisque Gobiet pour 172 cas relève 126 cancers gastriques pour 12 cancers du sein et 8 cancers de l'utérus; et Stone, sur 133 cas, 75 cancers gastriques pour 25 cancers du sein.

La localisation de la tumeur primitive sur le grêle paraît surprenante étant donnée la rareté des épithéliomas rencontrés sur ce segment du tube digestif. M. Lecène, en 1904, n'en relève que 10 cas dans la littérature auxquels la Thèse de M. Minvielle (1924) en ajoute 51. Parmi les 9 observations où nous trouverons cette localisation, 4 seulement s'accompagnaient d'un examen histologique probant : celle de Le Dentu (1901), Grawitz (1904), Brünner (1908), qui concluent à un adéno-carcinome du grêle, Sauter (1901) à un adénome malin de l'iléon. Par contre, Schustler (cité par Schlagenhauser), Weisswange (1908) ne précisent pas, et indiquent seulement la présence d'un cancer du grêle. Ferroni (1906) pose le diagnostic de sarcome, mais trouve des cellules épithéliomateuses mucipares dans l'ovaire. Kubo (1909) se demande si le grêle, adhérent, n'a pas été envahi par contiguïté; la tumeur primitive aurait alors été méconnue.

Toutes ces observations contiennent un examen histologique de l'ovaire et concluent à la nature secondaire de sa dégénérescence.

III. Lésions associées. — Dans 56 observations, nous trouvons cette remarque que les ovaires seuls sont le siège d'une tumeur secondaire, métastase isolée, locale, alors que le péritoine et les autres viscères paraissent sains; ce fait doit avoir une importance pronostique et dépend peut-être de la précocité de l'intervention; nous n'avons pas pu le préciser.

Dans beaucoup d'autres cas, il n'en est pas de même et, si nous éliminons les 90 observations qui ne contiennent aucune précision à ce sujet, nous trouvons dans les autres un grand nombre de localisations néoplasiques concomitantes.

Le péritoine est mentionné 91 fois, soit qu'il présente des nodules cancéreux isolés, soit qu'il soit uniformément épaissi; 19 fois le péritoine du Douglas est particulièrement envahi, et nous avons vu, en étudiant les signes cliniques, que cette localisation mérite d'être plus constamment recherchée.

L'envahissement ganglionnaire est noté 60 fois, qu'il s'agisse

seulement des ganglions périgastriques ou aussi des chaînes lombaires juxta-aortiques.

L'intestin est envahi 13 fois et le rectum 1 fois; cette dernière localisation, très rare chez la femme au cours du cancer gastrique, avait, dans ce cas de Kappeler (1902), ses caractères habituels : métastase envahissant la face antérieure du rectum, par la séreuse, et n'atteignant pas la muqueuse.

Nous trouvons ensuite des métastases beaucoup plus rares : Voies biliaires, 2 cas; Pancréas, 6 cas; Rein, 5 cas; Rate, 2 cas; Vessie, 1 cas; Surrénale, 1 cas; Diaphragme, 3 cas; Péricarde et Endocarde, 2 cas; Sein, 2 cas; Omphalic, 2 cas; Glandes salivaires, 1 cas; ligament large, 2 cas.

Le Poumon et la Plèvre sont signalés 28 fois, avec pleurésie hémorragique souvent abondante.

Les métastases osseuses existaient dans 6 cas et nous voudrions citer l'observation de Rispal et Gontier (1904) où elles furent signalées par une fracture spontanée; celle de Stickel (1907) où elles entraînèrent des signes de paraplégie.

Les métastases associées de la trompe et de l'utérus ne sont pas rares. Pour Frankl elles seraient presque la règle, au moins à l'examen histologique, mais, rarement recherchées, passeraient inaperçues. Ces localisations, que nous trouvons 25 fois pour l'utérus, 17 fois pour la trompe, sont caractérisées surtout par des embolies lymphatiques, siégeant loin de la muqueuse utérine et de l'épithélium tubaire, en plein tissu conjonctif.

Enfin la généralisation cancéreuse, avec envahissement du tissu cellulaire, du système ganglionnaire superficiel et du médiastin, n'est signalée que dans trois cas.

ÉTUDE HISTOLOGIQUE.

Nous essayerons en premier lieu de dégager les caractères histologiques essentiels des 10 observations qui font l'objet de ce travail: loin d'être identiques, ces caractères présentent des différences déjà frappantes au simple vu des figures. Elles nous ont permis la classification suivante (voir le tableau page 44).

I. Tumeurs de structure glandulaire, caractérisées par la présence de tubes qui affectent trois aspects différents :

a. Tubes réguliers à bordure cellulaire unistratifiée, pauvre en vacuoles muqueuses, le mucus se trouvant seulement dans la lumière centrale (observ. II);

b. Tubes d'aspect plus bourgeonnant avec quelques cellules faisant saillie aux confins des tubes et mucus très peu abondant (observ. III);

c. Tubes à revêtement cellulaire régulier, pauvre en mucus, contenant dans leur lumière des cellules mucipares en chaton absolument typiques (observ. I).

II. Tumeurs dépourvues d'images glandulaires, où l'élément conjonctif domine nettement en abondance sur les éléments épithéliomateux; les cellules tumorales, volumineuses, rondes, emplies de mucus qui refoule le noyau à la périphérie, ne sont autres que les cellules en chaton de bague de Krükenberg. Leur disposition varie :

a. Dans trois cas, elles sont isolées les unes des autres, ou par rangées de deux ou trois cellules (observ. VII et VIII).

b. Dans deux autres cas, elles sont groupées en vastes amas isolés les uns des autres par des fibrilles conjonctives, sortes

NUMÉRO et AGE	Élé- ments de l'ovaire normal	STROMA		CELLULES TUMORALES			MUCUS			Embolies néoplas- tiques	Trompe envahie	Utérus envahi	Examen histo- logique de la T. L.
		normal	nécro- tique	Dispo- sition nodu- laire	Présence de tubes	Présence de cellules isolées	au centre des tubes	dans les cellules isolées	libre dans le stroma				
I (49 ans)...	0	+	—	0	+	0	+	0	+	0	+	0	?
II (51 ans)...	—	—	0	—	+	0	—	0	0	0	0	+	?
III (53 ans)...	0	0	+	0	—	0	+	0	—	—	?	?	+
IV (39 ans)...	+	—	0	0	+	—	+	+	0	0	?	?	?
V (40 ans)...	+	+	0	+	+	+	+	—	0	0	?	?	?
VI (?)...	+	—	0	—	—	+	—	+	0	0	?	?	?
VII (24 ans)...	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	?	?	?
VIII (46 ans)...	0	—	0	—	0	—	0	—	0	0	?	?	?
IX (27 ans)...	—	+	+	+	0	—	0	—	0	—	—	?	?
X (39 ans)...	0	—	0	+	0	—	0	—	—	0	?	?	?

d'îlots bien limités, formés uniquement de cellules mucipares au contact les unes des autres (observ. IX et X).

III. Tumeurs de constitution mixte, où les aspects décrits plus haut s'associent en des points différents d'une même coupe sans pour cela voisiner (observ. IV, V et VI).

Nous devons maintenant reprendre tous ces caractères et étudier :

1° *Les éléments histologiques essentiels :*

a. *stroma,*

b. *éléments tumoraux;*

2° *Les éléments histologiques inconstants : les embolies néoplasiques;*

3° *Les lésions associées de l'utérus et de la trompe;*

4° *Les relations histologiques entre tumeur primitive et tumeur secondaire.*

En cours de route, nous retrouverons les diverses interprétations qui en ont été données.

1. Les éléments histologiques essentiels. — a. *Le stroma.* —

Dans l'ensemble, il est analogue au stroma ovarien normal; formé de cellules fusiformes ordonnées en tourbillons, il est riche en noyaux, parfois renforcé de fibres arciformes dans les régions tumorales au point de leur donner une topographie nodulaire.

On a beaucoup discuté sur sa nature. S'agit-il d'un tissu conjonctif anormal, en voie de prolifération tumorale? Les classiques le croyaient, affirmant après Krükenberg que le tissu conjonctif était tout, et qu'il s'agissait de fibro-sarcomes. C'est Schlagenhauser, nous l'avons vu, qui le premier s'est élevé contre cette conception.

S'agit-il d'un tissu conjonctif modifié par des réactions de défense? Nous trouvons dans beaucoup de travaux allemands cette notion d'une hypertrophie des cellules conjonctives (*wucherung*) qui, enserrant les cellules épithéliales, leur interdirait le développement observé au niveau des muqueuses digestives. Ulesko Stroganowa (1910) et Stone (1916) y insistent longuement.

En fait, la disposition des cellules tumorales dans le stroma ovarien est si particulière qu'il fallait bien en chercher la raison, mais nous ne croyons pas qu'il s'agisse de modifications pathologiques: les cellules conjonctives sont normales dans leur forme, leurs dimensions, leur disposition, leurs affinités colorantes, et il s'agit là sans doute d'un simple exemple de l'influence du milieu histologique sur les cellules cancéreuses.

Il faut insister sur la fréquence des lésions nécrotiques du tissu conjonctif, déjà signalées par Krükenberg; elles existaient dans de nombreuses observations et nous les rencontrons à des degrés variables dans nos cas I-III et IX sous forme de plages où la structure fibrillaire disparaît pour faire place à un tissu réticulé, riche en globules rouges, parfois dépourvu de toute structure. Dans ces zones, on trouve quelques traces de mucus disséminées au hasard. Nous y reviendrons.

Comment ces zones de nécrose se produisent-elles? Neumann (1924) les considère comme secondaires à l'accroissement rapide de ces tumeurs. Il se peut que la vascularisation devienne alors insuffisante et que certaines zones se nécrosent entre les éléments tumoraux comme on l'observe dans les séminomes par exemple. Quoi qu'il en soit les cellules épithéliomateuses ne subissent pas de modifications appréciables du fait même de ces lésions nécrotiques, et ceci paraît surprenant. Comment ces cellules épithéliales, par définition fragiles, subsistent-elles alors que les cellules conjonctives se nécrosent; interviennent-elles d'une manière quelconque dans la production de cette nécrose? Nous ne pouvons que poser ces questions sans les résoudre.

On doit rattacher au stroma ovarien les éléments nobles de l'ovaire normal: épithélium germinatif et formations folliculaires. Ces énormes tumeurs de développement rapide, le plus souvent massif, ne contiennent plus ces éléments que dans la moitié des cas environ, mais lorsqu'on les rencontre, ils sont parfaitement normaux, fait important déjà retenu par Krükenberg, repris par Stickel (1907): « S'il s'agissait, dit-il, d'épithéliomas primitifs de l'ovaire, il faudrait en trouver l'origine au niveau des formations épithéliales mêmes.

Nous n'avons pas trouvé une seule observation où soient signalées des modifications quelconques de ces formations.

b. Les cellules épithéliomateuses. — Elles revêtent deux aspects faciles à opposer :

1^o Elles sont isolées, ou groupées en amas pleins au voisinage les unes des autres ;

2^o Elles se groupent autour de cavités arrondies et donnent à la tumeur un aspect glandulaire.

Dans le premier cas (73 observations), c'est l'image classique de la tumeur dite de Krükenberg, et nous n'insisterons plus sur la morphologie de ces cellules en chaton de bague.

Dans le deuxième cas (92 observations), les cellules épithéliales sont tout autres : « Il s'agit d'un revêtement cylindrique assez régulièrement disposé autour de cavités tubulaires ressemblant à des tubes glandulaires, et infiltrant entièrement le stroma de l'ovaire » (M. Lecène, observ. de M. Hartmann, 1910).

« Le tissu ovarien se trouve creusé d'une multitude de logettes à parois minces, contenant des cellules orientées autour d'une cavité centrale. L'analogie de ces formations avec un acinus de glande salivaire muqueuse est frappante (M. Masson, observ. de M. Walther, 1910).

Toutes les descriptions sont semblables à celles-ci et nous voulons insister surtout :

Sur la régularité parfaite de ces cellules ;

Sur la situation centrale de leur noyau ;

Sur leur analogie avec les cellules rencontrées dans les épithéliomas digestifs, analogie qui a permis à Schlagenhauser d'imposer définitivement la nature secondaire de semblables lésions.

Et l'identification avec les tumeurs dites de Krükenberg est ici facile puisque très souvent les deux formes cellulaires se rencontrent sur une même coupe (37 observations). Il faut donc cesser d'établir une distinction entre les tumeurs de Krükenberg et celles qui rappellent par leur morphologie l'épithélioma primitif, on ne doit plus parler de « vraie tumeur de Krükenberg » ou de « fausse tumeur de Krükenberg ». Tous ces cas sont de même nature ; si longtemps opposés les uns aux autres ils coexistent et doivent être réunis.

Faut-il essayer d'interpréter la diversité de ces images ? De leur attribuer un âge réciproque ? Nous ne le croyons pas ; de semblables essais ont été tentés, toujours dictés par une recherche pathogénique : c'est ainsi que Ulesko Stroganowa (1910), constatant en certains points la présence d'amas pleins, en d'autres celle de formations tubulées, admet que les tubes sont l'élément primitif et que, la prolifération conjonctive étant intense, ceux-ci se trouvent d'abord étranglés, puis fragmentés secondairement au point de subir une dislocation complète.

Déjà en 1920, Frankl s'élève contre cette conception ; dans un des cas qu'il a observés, il constate la coexistence des aspects suivants :

1° Stroma lâche avec nombreuses cellules mucipares et mucus libre dans les mailles du stroma ;

2° Stroma lâche avec images pseudo-glandulaires contenant du mucus ;

3° Stroma dense avec cellules isolées en chaton de bague.

L'auteur conclut : « Le polymorphisme des éléments épithéliaux est frappant. Il s'agit là d'une tendance propre des cellules, et non pas, comme le dit Ulesko Stroganowa, d'une fragmentation des amas creux par la prolifération conjonctive. »

Dans celles de nos observations personnelles où nous trouvons sur la même coupe des éléments isolés et des tubes, nous n'avons pas rencontré d'images intermédiaires à ces deux types.

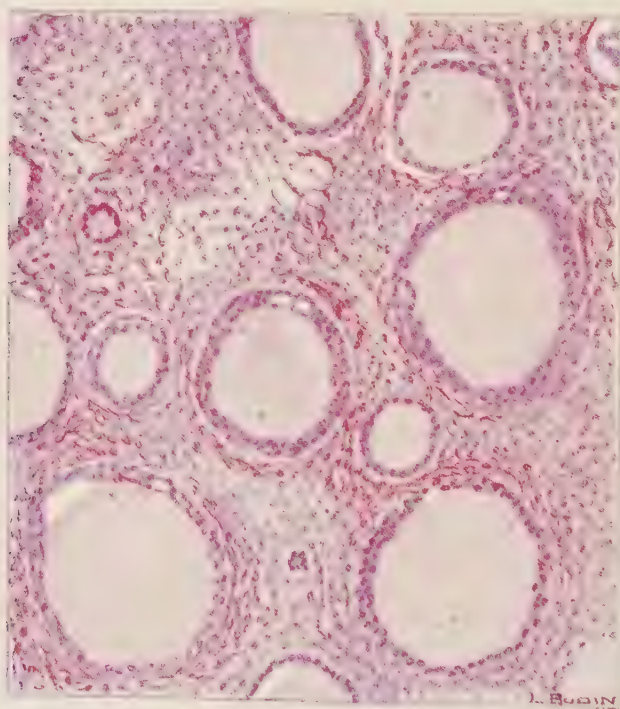
Nous n'avons pas davantage constaté de rapport entre ces deux dispositions et l'état du stroma, tout aussi dense autour des tubes glandulaires que des cellules isolées ; aussi n'essayerons-nous pas d'interpréter la genèse de ces formations.

Une caractéristique essentielle des cellules épithéliomateuses concerne leur teneur en mucus. Nous voudrions insister sur la nécessité absolue de pratiquer dans l'examen de tous les épithéliomas de l'ovaire une coloration par le muci-carmin. La technique en est simple ; nous l'avons employée telle que l'indique le Traité de Microscopie de M. Langeron. Elle donne des résultats constants à condition que la solution de muci-carmin soit fraîche, et assez concentrée ($1/3$ de solution mère pour $2/3$ d'eau distillée). Elle peut



Observation I.

Coloration au Van Gieson. Épithélioma tubulé à structure glandulaire.



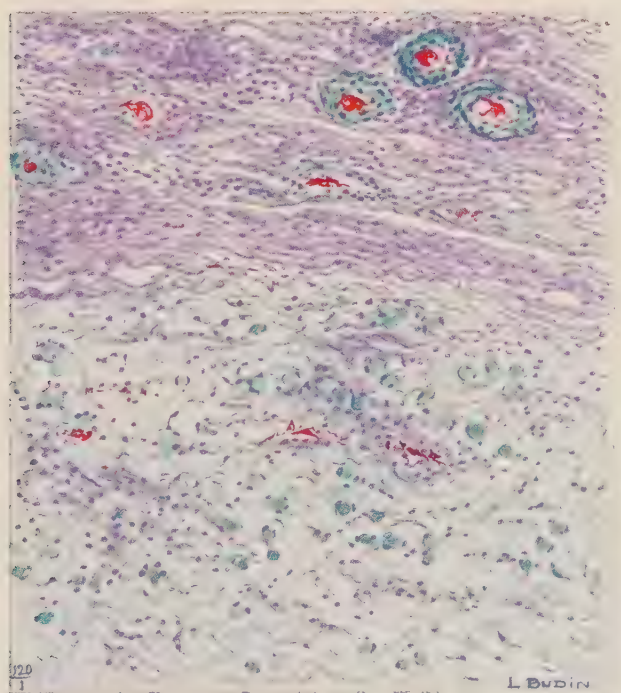
Observation II.

Coloration à l'hématoxyline phosphotungstique. Épithélioma tubulé à structure glandulaire.



Observation VIII.

Coloration au mucicarmine. Épithélioma à cellules mucipares isolées.



Observation IA.

Coloration au vert Lumière. Épithélioma à cellules mucipares isolées.

s'employer indifféremment sur les coupes traitées par congélation, et sur les coupes à la paraffine. Elle est indispensable : les cellules mucipares prennent sur les colorations à l'hématéine-éosine ou au Van Gieson une teinte très claire, et, dans les cas où l'aspect en chaton n'est pas absolument typique, leur identification n'est pas facile. La coloration au muci-carmin, pratiquée systématiquement permettrait sûrement de découvrir des tumeurs métastatiques grâce à la seule disposition du mucus dans les coupes.

L'observation de Tixier (1909) est particulièrement instructive à ce sujet; il s'agissait d'un cas de limite plastique de l'estomac avec cancer double des ovaires, caractérisé par la présence de « grosses cellules rondes, claires, ne se colorant pas, à noyau périphérique ». L'auteur conclut à un épithélioma à cellules claires de l'ovaire, et réjette sa nature secondaire que le muci-carmin eût facilement affirmée.

Cette coloration nous a donné les résultats suivants :

1° Les cellules épithéliomateuses isolées dites « en chaton de bague » sont très riches en mucus. Il forme tout le corps cellulaire et apparaît sous forme d'une masse arrondie d'un rouge vif, bien limitée, homogène, tellement abondante qu'elle écrase le noyau le long de la paroi cellulaire. Il s'agit là d'une cellule dont le produit de sécrétion reste inclus dans ses limites mêmes, sans diffuser dans le voisinage.

Dans nos observations IX et X, où ces cellules en chaton sont groupées en amas, elles ont les mêmes caractères; on n'observe pas dans ces nids cellulaires de cellules dépourvues de mucus.

2° Tout autre est la répartition du mucus au niveau des formations tubulées : les cellules bordantes n'en contiennent pas; elles ont presque toutes un protoplasma banal, qui demeure seulement teinté par le jaune méthanyl, et il faut parcourir de grandes étendues sur une même coupe pour découvrir une ou deux cellules creusées d'une petite vacuole de teinte rosée située vers le pôle apical. Par contre, au centre même de la lumière du tube, se trouve une masse de mucus à contours imprécis, sans éléments cellulaires.

Dans l'observation I, où les tubes contiennent à leur intérieur des cellules en chaton, ces cellules sont à leur tour mucipares et retrouvent les caractères des cellules isolées.

3° On rencontre encore du mucus sous un troisième aspect : sur les coupes où le tissu conjonctif est par places nécrotique, il contient des traînées imprécises colorées en rose pâle par le muci-carmin, soit au voisinage de cellules mucipares, soit isolément dans des zones de structure à peu près nulle.

Ici, l'interprétation paraît en partie possible : ces cellules, qui ont une origine digestive, sont susceptibles de sécréter du mucus. Groupées autour d'une cavité centrale, elles vont y déverser leur produit de sécrétion; nous le retrouvons au centre du tube. Isolées au contraire, enchâssées dans un tissu conjonctif serré, elles demeurent cependant actives et le mucus les distend au point de les rendre parfaitement sphériques et de réduire leur noyau à une simple lame filiforme. Mais cette sécrétion pourra excéder la capacité cellulaire; celle-ci se détruit alors et le mucus se répand à l'état libre dans les mailles du tissu conjonctif; il y a mort de la cellule par distension excessive et dissémination de son contenu.

C'est Neumann (1924) qui le premier a indiqué ce mécanisme, s'élevant contre les données de Pfannenstiel, qui conclut à la dégénérescence muqueuse du stroma, et contre celles de Ribbert et Frerichs qui parlent de dégénérescence muqueuse des cellules épithéliales mêmes. Mais bien qu'il paraisse répondre à la réalité, un doute doit subsister. Le carmin colore peut-être, dans les tissus nécrosés, des substances de mêmes réactions colorantes que le mucus et différentes cependant : remarquons que ces traînées amorphes ne se rencontraient dans nos coupes que dans les zones nécrotiques, et quelles étaient d'un rose beaucoup plus pâle que le mucus intra-cellulaire. Peut-être s'agit-il là d'une réaction banale des tissus nécrotiques qui mériterait d'être recherchée.

2. Les éléments histologiques inconstants. — On peut encore rencontrer des cellules épithéliales dans la lumière des vaisseaux lymphatiques. Elles ont ceci de particulier de ne pas contenir de mucus. Ce sont des cellules indifférenciées, mal limitées,

à noyau souvent mitotique. Ce fait est loin du reste d'être constant et nous le croyons d'importance tout à fait secondaire.

Il ne faut pas y compter pour le diagnostic, nous y reviendrons en étudiant la pathogénie.

3. Lésions de la trompe et de l'utérus. — Elles sont constatées dans nos observations, 16 fois pour la trompe, 17 fois pour l'utérus, mais ces chiffres sont certainement beaucoup trop bas : nous ne trouvons que 6 observations où la trompe coupée soit vérifiée saine ; ce sont donc des lésions dont la fréquence n'est pas possible à préciser.

Elles sont de diagnostic facile sur les coupes traitées par le mucicarmine ; cette technique est ici indispensable, car les cellules cancéreuses sont souvent dépourvues de toute morphologie définie.

Il faut retenir :

a. Qu'elles siègent loin de la muqueuse, en pleine charpente conjonctive ;

b. Qu'elles dissocient cette charpente et lui donnent sur les coupes traitées par l'hématéine-éosine un aspect lâche qui pourrait être pris pour de la nécrose ;

c. Que les embolies néoplasiques sont presque constantes, et parfois seuls témoins de l'envahissement cancéreux.

Frankl a longuement insisté sur ces métastases ; nous avons vu qu'il demande leur recherche par l'examen clinique, et cependant tout ceci demeure secondaire ; l'hystérectomie est pratiquée par tous les chirurgiens devant une tumeur ovarienne double, et c'est ce qui importe pour la malade.

4. Les rapports histologiques entre tumeur primitive et tumeur secondaire sont difficiles à établir. Trop peu d'observations comportent un examen histologique de cette tumeur primitive. Nous n'en trouvons que 63 et ils nous apprennent que tous les épithéliomas digestifs peuvent métastaser à l'ovaire. Les nomenclatures sont du reste si variées, étant donnée l'ancienneté de certaines observations, qu'il est presque impossible de distinguer entre les formes histologiques mêmes de l'épithélioma primitif.

PATHOGÉNIE.

Différents problèmes se sont posés à ce sujet; le dernier seul présente encore de l'intérêt.

- 1° S'agit-il de deux tumeurs simultanées?
- 2° L'ovaire est-il le siège de la tumeur primitive?
- 3° Si l'ovaire est atteint secondairement, par quelle voie est-il envahi?

Les classiques ne discutaient pas sur le premier point, et, même après Krause et Schlagenhauser, il y eut encore de nombreux défenseurs de la multiplicité des tumeurs; ils donnent à la tumeur ovarienne les noms de *fibro-sarcome* ou encore d'*endothéliome*, conformément à la description de Rich. Krükenberg (1899). Nous n'insisterons pas sur ce terme presque abandonné aujourd'hui, d'autant moins que les descriptions de ces tumeurs permettent facilement de les rattacher aux épithéliomas.

Nous citerons pourtant une observation de Sternberg (1907) intitulée « Tumeur de Krükenberg de la moelle osseuse ». Il s'agissait d'une femme de 66 ans présentant de nombreuses petites tumeurs osseuses. L'autopsie ne révéla aucune lésion viscérale si ce n'est un cancer secondaire du foie. Les ovaires, de taille normale, ne furent pas prélevés. La moelle osseuse contenait des cellules en chaton très nombreuses, groupées dans des alvéoles arrondies, cellules riches en mucus, ainsi que celles observées dans le foie. L'auteur conclut : cette tumeur primitive de la moelle osseuse interdit de rattacher les tumeurs de Krükenberg aux carcinomes. Ce sont des tumeurs conjonctives primitives qu'il faut rattacher aux endothéliomes. Il ne soulève même pas l'hypothèse d'un épithélioma primitif méconnu, généralisé secondairement au foie et à la moelle osseuse.

L'hypothèse d'une tumeur primitive de l'ovaire étendue secondairement à l'estomac doit être rejetée; on sait trop l'extrême rareté du cancer gastrique secondaire, et les examens histologiques de ces localisations digestives, lorsqu'ils existent dans nos observations, concluent sans exception à leur nature primitive.

Comment donc l'ovaire est-il atteint? et comment expliquer cette localisation élective et souvent isolée?

Trois voies d'abord ont été proposées :

- 1° La voie sanguine;
- 2° La voie lymphatique;
- 3° La voie transpéritonéale directe.

1° La métastase par voie sanguine n'a sans doute qu'un rôle tout à fait exceptionnel, au cours des généralisations cancéreuses rapides. Elle n'a du reste été invoquée que très anciennement (Virchow).

2° La voie lymphatique est plus discutable; les arguments en sa faveur sont les suivants :

a. Les ganglions lombaires supérieurs, tributaires à la fois de l'estomac et de l'ovaire sont presque toujours et parfois seuls envahis;

b. Les embolies lymphatiques fréquentes marquent l'arrivée des cellules épithéliomateuses dans le parenchyme ovarien.

Frankl ajoute que l'envahissement tubaire et utérin presque exclusivement lymphatique affirme bien ce mécanisme, car l'hypothèse de deux processus différents sur des organes si voisins n'est guère admissible. Pfannenstiel, Glöckner, Schmorl, Kehrer, Sternberg, d'autres encore, admettent ce mécanisme. Schiller (1925) apporte un argument qui semble important. Dans son observation des coupes pratiquées, d'une part à la périphérie de la tumeur, de l'autre près du hile vasculaire de l'organe, lui montrèrent la prédominance très marquée des lésions près du hile; il ne trouve nulle part de cellules épithéliomateuses dans la zone opposée.

Mais ce cas demeure unique et la Théorie lymphatique est à peu près abandonnée. Si elle répondait à la réalité, des métastases analogues se produiraient au niveau du testicule et les métastases

hépatiques, lymphatiques elles aussi, seraient fréquentes, alors que nous n'en trouvons que 30 observations.

3° La voie transpéritonéale directe est aujourd'hui admise par la majorité des auteurs. Nous avons vu que Krause le premier y pensa, apportant une expérimentation convaincante. Il constate que le centre même de la masse ovarienne est moins envahi que la périphérie et que la disposition nodulaire n'existe jamais qu'en surface.

Pour expliquer ce mode d'envahissement il faut admettre, soit que le cancer primitif s'est étendu de proche en proche jusqu'à atteindre le péritoine pelvien, c'est alors une lésion par contiguïté : la première métastase est péritonéale, siège surtout dans le Douglas, et l'ovaire n'est envahi qu'ensuite (Palmer, Rosenstirn); ou bien le cancer primitif a gagné la séreuse gastrique, et de là les cellules tumorales, contenues dans la cavité péritonéale, vont se greffer sur le seul organe dépourvu de revêtement séreux et fréquemment ulcéré en surface (Krause, Amann); la situation déclive des ovaires favoriserait encore cette greffe (Stone).

On peut même se demander si la localisation plus fréquente, et en tout cas souvent prédominante sur l'ovaire droit, ne serait pas en rapport avec la direction de la racine du mésentère en bas et à droite.

Quelle est donc la signification des embolies lymphatiques rencontrées dans les coupes de l'ovaire? Nous croyons qu'elles révèlent l'essaimage des cellules cancéreuses hors de cet organe. A son tour il joue le rôle de foyer primitif vis-à-vis de l'utérus et de la trompe qui sont envahis non pas directement par le cancer gastrique, mais, dans un troisième temps, par des cellules de provenance ovarienne.

La théorie de l'envahissement métastatique par voie transpéritonéale directe doit donc être admise; l'expérimentation prouve qu'elle est possible, elle cadre avec les faits histologiques, et, si quelques rares observations montrent qu'il existe bien une voie lymphatique reliant l'estomac à l'ovaire, nous croyons que c'est là une voie d'abord tout à fait exceptionnelle.

CONCLUSIONS.

I. Krükenberg a décrit une variété de tumeur ovarienne, qui d'après lui est primitive, caractérisée par la présence de cellules mucipares isolées auxquelles il donne le nom de cellules en chaton de bague.

II. La nature secondaire de ces tumeurs a été définitivement reconnue plus tard par Krause et Schlagenhauser; mais les termes de « tumeur ovarienne métastatique à un cancer digestif » et de « tumeur de Krükenberg » sont devenus depuis lors, et à tort, termes synonymes.

III. En effet la description de Krükenberg répond, à notre avis, à une simple variété morphologique des métastases ovariennes des épithéliomas digestifs et non pas à une entité anatomo-pathologique définie.

IV. Ces métastases revêtent deux aspects extrêmes :

A. Épithéliomas tubulés, de structure glandulaire, rappelant le type de l'épithélioma primitif; ce sont les plus fréquents.

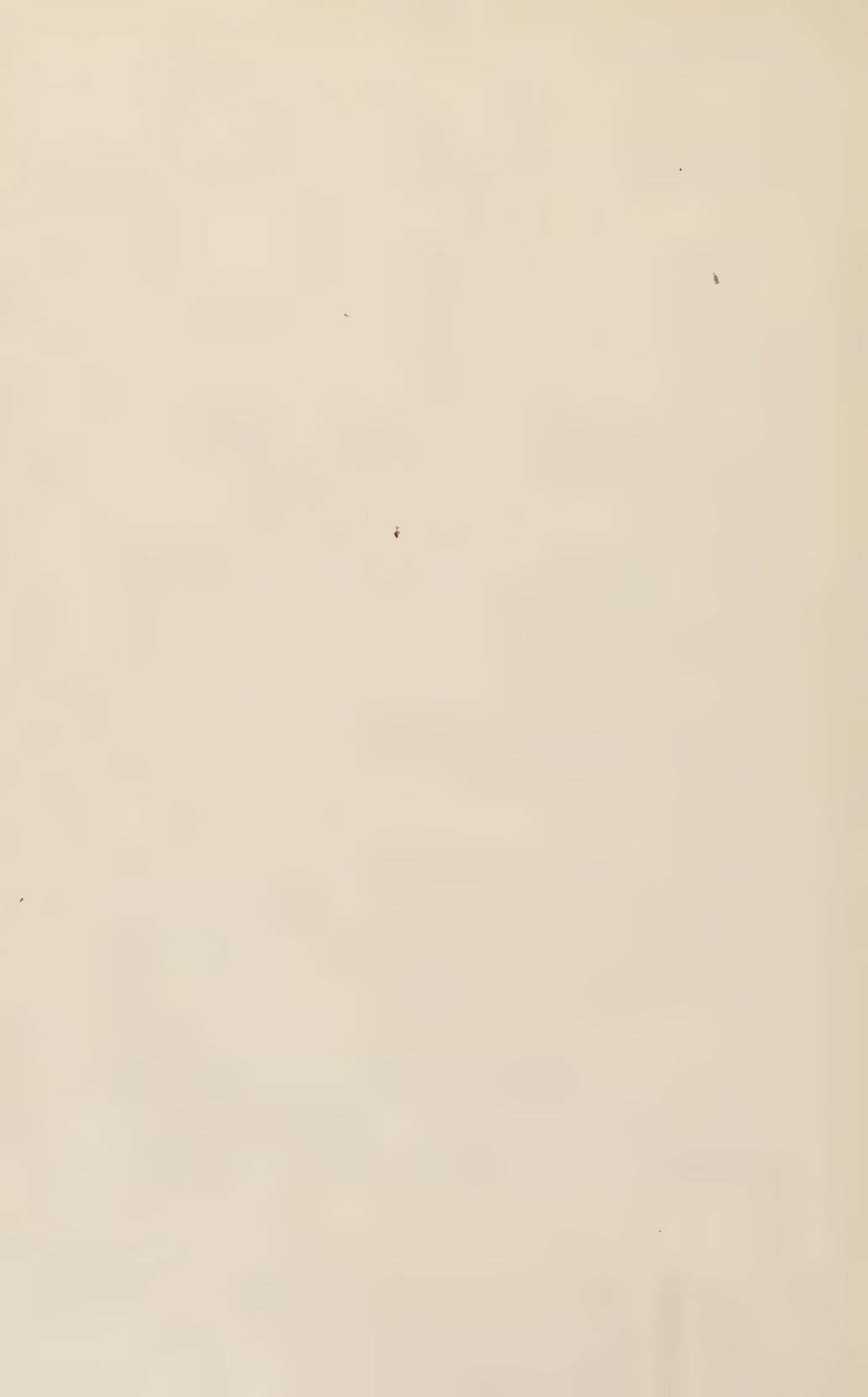
B. Épithéliomas à cellules mucipares isolées, dites en chaton de bague.

V. Malgré la diversité des aspects histologiques, les caractères cliniques de semblables tumeurs sont remarquablement constants, au point que l'apparition de tumeurs ovariennes solides et bilatérales impose la recherche d'un épithélioma digestif, souvent latent, vérifié dans 77 pour 100 des cas d'après certaines statistiques.

Vu : le Doyen
P. ROGER

Vu : le Président de Thèse
LECENE

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
CHARLETY



INDEX BIBLIOGRAPHIQUE.

Les Travaux précédés du signe = n'ont pu être consultés. |

- ALBERTIN, *Soc. de Chir. de Lyon*, 18 juin 1908.
AMANN, *Münchener Med. Wochenschrift*, 1905; *Centralblatt für Gynäk.*, 1910, p. 1635, et 1912, p. 1224.
AMREICH, *Soc. de Gyn. et Obst. de Vienne*, 1925; *Arch. f. Klinische Chir.*, 1926.

BARDY, *Th. Alger*, 1913.
BASTIANELLI, *Clinica Chirurgica*, 1914, t. 22.
BEGOUIN et BARDON, *Soc. d'Obst. et de Gyn. de Bordeaux*, 24 mars 1914.
BELOZOR, *Vratch Gazet Petrograd*, 1921.
BENTKOVSKI, *Th. Montpellier*, 1921.
BERIEL, *Anat. Pathol.*, 1910, p. 496.
BIRCHER, *Arch. f. Gyn.*, 1908, t. 85.
BODE, *Centr. f. Gyn.*, 1896, p. 656.
BOECKEL, *Congrès d'Obst. et de Gyn. Toulouse*, 1910.
BONDY, *Monatschr. f. Geb. u. Gyn.*, 1914, t. 39, p. 350.
BONGARTZ, *Th. Wurzburg*, 1913.
BORRMANN, *Th. Iena*, 1901.
BOUCHUT et MORENAS, *Lyon Médical*, 1923.
BRET et PAVIOT, *Rev. de Méd.*, 1894.
BRINTON, *Traité des Maladies de l'estomac*, 1867.
BRÜNNER, *Zeit. f. Geb. u. Gyn.*, 1907, t. 61.
BUDAY, *Pester Med. u. Chir. Presse*, 1900.
BURDSINSKI, *Journal russe de Gyn.*, in *Centr. f. Gyn.*, 1908, p. 410.

CAMERON, *Brit. Med. Journal*, 1925, p. 285.
CHAPMAN, *Surg. Gyn. et Obst.*, 1920, t. 31.
CHIARI, *Prager Méd. Wochensch.*, 1890, n° 3; 1902, n° 22.
COHN, *Monat. f. Geb. u. Gyn.*, 1910, t. 31.
CONHEIM, *Vorlesungen über Allg. Path.*, 1877.
GREYSSSEL et MARTIN, *Lyon Médical*, 1927.
CRUVEILHIER, *Anat. Path.*, 1864, t. 5.

- DENG (Max), *Wurzburg*, 1917.
- = DERS, *Monat. f. Geb. u. Gyn.*, 1919, t. 50.
- DESURMONT, *Th. Paris*, 1911.
- DITTRICH, *Prager Vierteljahreschrift*, 1848.
- DUROZELLE, *Soc. des Chir. de Paris*, mars 1927.
- DREYFUS, *Th. Paris*, 1907.
- EISELSBERG, *Arch. f. Kl. Chir.*, 1899, t. 54 et 62.
- ENGELHORN, *Hegar's Beitrage zur Geb. u. Gyn.*, 1907, t. 11.
- EULENBURG, *Encyclopädie*, 1886.
- EVERSMAN, *Arch. f. Gyn.*, t. 76.
- FAURE (J.-L.), *Ann. de Gyn. et Obst.*, 1910.
- FISCHER, *Th. Munich*, 1909.
- FISCHER, DEFOY et LUBARSCH, *Ergeb. der Allg. Path.*, 1904, t. 10.
- FLASSIER, *Th. Lyon*, 1909.
- FLEISCHMANN, *Centr. f. Gyn.*, 1896, p. 882.
- FORGUE et MASSABUAU, *Traité de Gynécologie*, 1927, p. 842.
- FOULKROD, *Am. Journal of Obst.*, 1916, t. 74, p. 657.
- FRANKENTHAL, *Beitrage zur Kl. Chir.*, 1921, t. 123.
- FRANKL, *Arch. f. Gyn.*, 1920, t. 113, n° 1; *Med. Klinik*, 1922, n° 28, p. 885.
- FROMME, *Congrès de Kiel*, 1905.
- FUCHS, *Monat. f. Geb. u. Gyn.*, t. 35.
- GEIPEL, *Centr. f. Gyn.*, 1906, p. 958.
- GENERSICH, *Virchow's Arch.*, 1891, t. 126.
- GLEIZE-RAMBALL et J.-P. ROBERT, *C. R. de la Société de Biologie*, 13 mars 1925.
- GLOCKNER, *Arch. f. Gyn.*, 1904, t. 72, p. 410.
- GOBIET, *Wiener Kl. Woch.*, 1909, p. 121.
- GOODALL, *Surg. Gyn. and Obst.*, t. 30, mars 1920.
- GORDON, *Am. Journal of Obst. and Gyn.*, 1924, t. 8, p. 120.
- GOTTSCHALK, *Centr. f. Gyn.*, 1901, p. 1287.
- GOUILLOUD, *Soc. de Chir. de Lyon*, 1903; *Lyon Médical*, 1907.
- GRAEFE, *Centr. f. Gyn.*, 1924, p. 679.
- GRAWITZ, *Deutsche Med. Wochensch.*, 1907.
- GRIFFON et LEVEN, *Soc. d'Anat.*, 1899, p. 202.
- GUINARD, *Soc. de Chir. de Paris*, 1903.
- HABERLEIN, *Deutsche Arch. f. Kl. Med.*, 1888.
- HALTER, *Centr. f. Gyn.*, 1926, p. 2269.
- HARBIT, *Beitr. zur Path. anat. u. allg. Pathol.*, 1916, t. 62.
- HARTMANN, *Ann. de Gyn. et Obst.*, 1910.

- HARTMANN et METZGER, *Paris Médical*, 1911, p. 409.
HEINE, *Th. Erlangen*, 1894.
=HELD SELMA, *Th. Leipzig*, 1912.
HEMPEL, *Arch. f. Gyn.*, 1875, t. 7.
HERRMANN, *Th. Fribourg*, 1914.
HINTERSTOISSER, *Arch. f. Gyn.*, 1923, t. 120.
HOFMEIER, *Congrès de Kiel*, 1905.
HORNUNG, *Centr. f. Gyn.*, 1924, p. 583.
HUSSY, *Hegar's Beiträge zur Geb. u. Gyn.*, 1911, t. 16, p. 480.
HUTCHINSON, *Philad. Med. Times*, 1871.

JACOBSON, *Th. Munich*, 1913.

KAPPELER, *Deutsche Zeit. f. Chir.*, 1902.
KAUFFMANN, *Lehrbuch der spez. Pathol. Anat.*, 1909.
KAUL, *Th. Munich*, 1906.
KAYSER, *Berl. Kl. Woch.*, 1902, n° 38; *Arch. f. Gyn.*, 1903, t. 78, p. 576.
KEHRER, *Münchener Med. Woch.*, 1903, t. 2, p. 1853.
KOCHER, *Deutsche Med. Wochensch.*, 1899.
KOETSCHAU, *Centr. f. Gyn.*, 1896, n° 44; 1897, n° 21.
KOHLMANN (Margaret), *Zeit. f. Geb. u. Gyn.*, 1916, t. 79.
KOUWER, *Centr. f. Gyn.*, 1908, p. 849.
KOVACZ, *Centr. f. Gyn.*, 1925.
KRATZENSTEIN, *Zeit. f. Geb. u. Gyn.*, t. 36, p. 61.
KRAUSE, *Monat. f. Geb. u. Gyn.*, 1901, t. 14.
KROPEIT, *Th. Königsberg*, 1901.
KRÜGER, *Deutsche Med. Woch.*, 1910, n° 6.
KRÜKENBERG (Friedrich), *Zeit. f. Geb. u. Gyn.*, 1895, t. 41.
KRÜKENBERG (Richard), *Arch. f. Gyn.*, 1899, t. 50.
KUHLÖFF, *Th. Erlangen*, 1912.
KUSTER, *Zeit. f. Geb. u. Gyn.*, 1911, t. 68.
KUSUDA, *Arch. f. Gyn.*, 1925, t. 124, p. 669.

LAMPARTER, *Th. Tübingen*, 1901.
LANGLAIS, *Lyon Médical*, 1902.
LANNOIS, *Lyon Médical*, 1896, p. 519.
LANNELONGUE, *Gazette hebdom. Méd. et Chir.*, 1898.
LARNAUDIE, *Th. Montpellier*, 1891.
LAROYENNE et BOSQUETTE, *Lyon Méd.*, 1908.
LECORNU, *Presse Méd.*, 1902.
LE DENTU, *Soc. de Chir.*, 1901.
LENORMANT, *Presse Méd.*, 29 octobre 1910, p. 810.
LERICHE, *Th. Lyon*, 1906.
LESSING, *Arch. f. Gyn.*, 1922, t. 116, p. 621.
LEVI et CLAUDE, *Soc. d'Anat.*, 1895.

- LITIVACK, *Th. Berlin*, 1914.
LOCKYERT (Cuthbert), *Soc. d'Obst. de Londres*, 1904.
LUBARSCH, *Corresp. f. Schweizer. Aerzte*, t. 31, p. 502.
- == MAJOR, *Surg. Gyn. and Obst.*, 1918, p. 195.
MALININ, *Saratowsky Wjestnik*, 1925, t. 8, p. 11.
MANDL, *Centr. f. Gyn.*, 1913, t. 2, p. 1786.
MANZONI, *Gazetta Medica Lombarda*, 1897.
MARCHAND, *Mon. f. Geb. u. Gyn.*, 1919.
MARCHAND, *Journal of Obst. and Gyn. of Brit. Empire*, 1910.
MASSAZA, *Ann. di Obst. e Ginéc.*, Milan, 1925, p. 31.
MATTERS, *Med. journal of Australia*, 1926, t. 4, p. 181.
MERIEL, *Toulouse Méd.*, 1910.
METZGER, *Th. Paris*, 1911.
MIELECKI, *Zeit. f. Krebsforschung*, 1913.
== MILLER, *Trans. of Edimburg Obst. Soc.*, 1925.
MOMIGLIANO, *Arch. Italiani di Obst. e Gyn.*, 1925, n° 5.
MONTANELLI, REVICELLI, SAVARE, *La Ginecologia*, 28 février 1909.
- NEUMANN, *Arch. f. Gyn.*, 1924, t. 122.
- OBERNDORFER, *Münchner Med. Wochensch.*, janvier 1911.
OLSHAUSEN, *Deutsche Med. Wochensch.*, 1902.
OMORI, *Th. Wurzburg*, 1904.
ORTHMANN, *Centr. f. Gyn.*, 1905, p. 272.
OUTERBRIDGE, *The Amer. Journal of Obst.*, 1911, t. 64.
OZENNE, *Soc. d'Anat.*, 1880, p. 247.
- PALMER, *Surg. Gyn. and Obst.*, 1910, p. 154.
PAPADIOANNOU, *Mon. f. Geb. u. Gyn.*, 1904, p. 802.
PAYR, *Arch. f. Kl. Chir.*, t. 75.
PERRIN, *Lyon Médical*, 1911.
PFANNENSTIEL, *Arch. f. Gyn.*, 1895, t. 48; *Congrès de Kiel*, 1905:
 Veit's Handbuch der Gyn., t. III.
PICQUÉ, *Soc. de Chir. de Paris*, 1899.
- == PIZETTI, *Tumori*, 1922, t. 9.
PLEV, *Berl. Kl. Wochensch.*, 1912, p. 833.
POLAILLON, *Maladies des Femmes*, 1901, p. 707, 718.
POLANO, *Zeit. f. Geb. u. Gyn.*, 1904, t. 51; 1905, t. 56; *Centr. f. Gyn.*,
 1907, p. 784.
POUPINEL, *Th. Paris*, 1886.
PRIBRAM, *Arch. f. Gyn.*, 1922, t. 117.
PROCHOVNICK, *Centr. f. Gyn.*, 1907, p. 272.
- QUÉNU, *Bull. de la Soc. de Chir.*, 1901 (voir LE DENTU).

- RATHERT, *Th. Greifswald*, 1901.
 RAU, *Zeit. f. Krebsforsch.*, 1922, t. 18.
 REEL, *Ann. of. Surg.*, 1921, t. 73.
 REITMANN, *Arch. f. Derm.*, 1908, t. 90, p. 351.
 RISPAL et GONTIER, *Toulouse Médical*, 1904.
 RIWLIN, *Th. Munich*, 1913.
 ROKITANSKI, *Pathol. Anat.*, t. III.
 RÖMER, *Arch. f. Gyn.*, 1902, t. 66.
 ROSENSTIRN, *Arch. f. Klin Chir.*, 1910, t. 92, p. 794; *Th. Greifswald*, 1901.
 ROSINSKI, *Zeit. f. Geb. u. Gyn.*, 1896, t. 35.
 ROSTHORN, *Monat. f. Geb. u. Gyn.*, t. 24.
 ROTHENBERG, *Th. Heidelberg*, 1893.
 ROTTER, *Zeit. f. Krebsforsch.*, 1922, t. 18, p. 171.
- =SACERDOTE, *Arch. Ital. di Chir.*, 1925, t. 13, p. 614.
 SAENGER, *Monat. f. Geb. u. Gyn.*, 1912, t. 36.
 SANDROCK, *Th. Göttingen*, 1906.
 SAUTER, *Monat. f. Geb. u. Gyn.*, 1901.
 SCHAEFFER, *Mitt. aus der Grenz. Med. u. Chir.*, 1912, t. 24, p. 379.
 SCHARLIER (Mary), *Proc. of the Royal Soc. of Med. Sciences*, 1910, t. III, p. 83.
 SCHAUTA, *Centr. f. Gyn.*, 1907, p. 112.
 SCHAW, *Proc. of the Roy. Soc. of. Med.*, 1926, t. 19, p. 49.
 SCHENCK, *Monat. f. Geb. u. Gyn.*, 1904; *Zeit. f. Geb. u. Gyn.*, 1904, t. 31, p. 277; *Central. f. Gyn.*, 1907, p. 1431.
 SCHENCK et SITZENFREY, *Zeit. f. Geb. u. Gyn.*, 1907, t. 60; *Semaine Méd.*, 1909.
- =SCHESTAKOV, *Journal Akus Chesstwa*, 1914, t. 29.
 SCHICKLÉ, *Gyn. et Obst.*, 1922, t. 5.
 SCHILLER, *Soc. de Gyn. de Vienne*, 23 juin 1925.
 SCHLAGENHAUFER, *Monat. f. Geb. u. Gyn.*, 1902, t. 15, p. 485.
 SCHMID, *Arch. f. Gyn.*, 1922, t. 117; 1924, t. 121.
 SCHNITZLER, *Mitt. aus der Grenz. der Med. u. Chir.*, 1909, t. 19, p. 205.
 SCHMORL, *Congrès de Dresde*, 18 mai 1905.
 SCHOLZ, *Th. Breslau*, 1886.
- =SCHRÖDER (Anna), *Th. Leipzig*, 1922.
 SCHWARTZ, *Acad. de Méd. de New-York*, 1913.
 SITZENFREY, *Prager Med. Wochensch.*, 1907, n^{os} 18 et 19; *Mitteil. aus der Grenzgeb. Med. u. Chir.*, 1909, t. 19, p. 372.
 DE SNOO, *Monat. f. Geb. u. Gyn.*, 1908, t. 27, p. 169.
 SOULIGOUX et DESCHAMPS, *Soc. Anat.*, 1901.
 STAUDER, *Zeit. f. Geb. u. Gyn.*, 1902, t. 47, p. 357.

- STERNBERG, *Centr. f. Allg. Path. u. Pathol. Anat.*, 1901, t. 12, p. 625;
Centr. f. Gyn., 1906, n° 25.
STICKEL, *Arch. f. Gyn.*, 1906.
STONE, *Surg. Gyn. and Obst.*, 1916, t. 22, n° 4, p. 407.
STRAUSS, *Berl. Klin. Woch.*, 1899.
STROGANOWA (Ulesko), *Centr. f. Gyn.*, 1910, t. 34.
SUTTON (Bland), *Brit. Med. Journal*, 1906, t. I, p. 1216.
- TAVERNIER et CONDAMIN, *Méd. des Hôp. de Lyon*, janvier 1927.
TÉDENAT, *Bull. de la Soc. d'Obst. et de Gyn.*, 1924.
TEMESVARY, *Centr. f. Gyn.*, 1895.
THIBAUT, *Gaz. des Hôp.*, 1912, n° 29.
THIES, *Centr. f. Gyn.*, 1923, n° 33.
TIBURTIUS, *Th. Kœnigsberg*, 1889.
TILP, *Berl. Klin. Woch.*, 1908, p. 1180.
TIXIER, *Lyon Méd.*, 1909.
TOYOSUMI, *Virchow's Arch.*, t. 91.
TREKAKI, *Soc. d'Anat.*, 1890.
TROVATI, *Arch. Ital. di Chir.*, 1899.
TUFFIER, *Bull. Soc. de Chir.*, 1898.
TUROLT (Max), *Centr. f. Gyn.*, 1923, n°s 48-49.
- VERTES, *Mon. f. Geb. u. Gyn.*, t. 32, p. 128.
VIGNES, *Th. Bordeaux*, 1895.
VINCENT et FERRARI, *Bull. Soc. Obst. et Gyn.*, 1912.
VIRCHOW, *Les Tumeurs malignes*, Berlin, 1864.
- WAGNER, *Wiener Kl. Woch.*, 1902, p. 519; *Centr. f. Gyn.*, 1906, p. 752.
WALTHER, *Bull. Assoc. pour l'étude du Cancer*, 1910, p. 268.
WEISSWANGE, *Centr. f. Gyn.*, 1908, p. 250.
WEYL, *Centr. f. Gyn.*, 1906, p. 1054.
WOLFHEIM, *Monat. f. Geb. u. Gyn.*, 1906, t. 24, p. 63.
-

PARIS. — IMPRIMERIE GAUTHIER-VILLARS ET C^{ie}

Quai des Grands-Augustins, 55

81250-27

CAUTHIER-VILLARS ET C^{ie}, ÉDITEURS
55, QUAI DES GRANDS-AUGUSTINS, 55
81250 PARIS (6^e)
